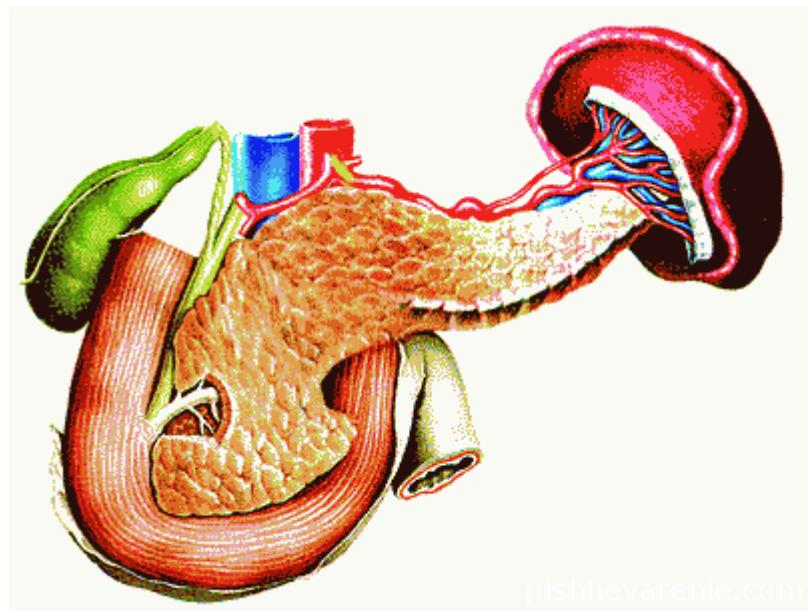


Подолужный В.И., Аминов И.Х., Радионов И.А.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ



Кемерово, 2017

Подолужный В.И., Аминов И.Х., Радионов И.А.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Монография

Кемерово, 2017

УДК 616.37-002.1(075.8)

ББК 54.13я7

П 444

Рецензенты

Анищенко В.В. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии

Новосибирского государственного медицинского университета

Лишов Е.В. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской

хирургии Кемеровского государственного медицинского университета

Авторы

Подолужный Валерий Иванович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Кемеровского государственного медицинского университета;

Аминов Ильяс Хукмуллович-к.м.н., врач-хирург МБУЗ «ГКБ №3 им. М.А.Подгобунского» г. Кемерово

Радионов Игорь Александрович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии Кемеровского государственного медицинского университета

Текст даётся в авторской редакции

В монографии представлены данные по анатомии и физиологии поджелудочной железы. В работе использован материал клиники госпитальной хирургии, изложены классификация, этиология, патогенез, клиника, параклиническая диагностика и лечение острого панкреатита. Отдельно подробно освещены вопросы профилактики развития острого панкреатита после РХПГ и оперативной эндоскопии БДС. Материалы монографии могут быть использованы в работе хирургических отделений, а также при преподавании хирургии на старших курсах медицинских вузов и на факультетах последипломной подготовки специалистов.

ISBN 978-5-8151-0115-9

Содержание

стр

Анатомия и физиология поджелудочной железы.....	5
Актуальность проблемы и статистика.....	10
Этиология острого панкреатита	11
Патогенез острого панкреатита.....	12
Классификация острого панкреатита.....	16
Клиника и диагностика заболевания.....	18
Дифференциальная диагностика.....	23
Лечение острого панкреатита.....	30
Подходы к лечению острой кисты поджелудочной железы.....	43
Профилактика острого панкреатита после рентген-эндоскопических вмешательств на БДС.....	45

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа (ПЖ) представляет собой продолговатый, призматический по форме непарный многодольчатый орган, расположенный забрюшинно и лежащий почти поперёк задней стенки брюшной полости. Она располагается перед позвоночным столбом, позади желудка в забрюшинном пространстве и простирается от двенадцатиперстной кишки до ворот селезёнки. Это расположение обычно соответствует позвонкам L I-II. Длина органа колеблется от 10 до 23 см, ширина 3-9 см, толщина 2-3 см. Масса поджелудочной железы составляет в среднем 60-80 г. Максимальной массы железа достигает к 25-40 годам, к старости масса снижается до 50-60 г. В поджелудочной железе условно различают головку, тело и хвост. Головка поджелудочной железы располагается в дуге двенадцатиперстной кишки, соединяясь особенно тесно с нисходящей её частью. Верхне горизонтальный, нисходящий и нижне-горизонтальный отделы 12-перстной кишки огибают головку поджелудочной железы. На границе между нисходящей и нижней частью двенадцатиперстной кишки и головкой поджелудочной железы имеется щель, через которую проникают верхние брыжеечные артерия и вена. Позади головки поджелудочной железы расположены крупные кровеносные сосуды: нижняя полая вена, правая почечная вена и начальная часть воротной вены. Справа от воротной вены в жёлобе, образуемом головкой поджелудочной железы и задней поверхностью нисходящей части двенадцатиперстной кишки, лежит общий желчный проток (d. choledochus), который, соединяясь здесь с протоком поджелудочной железы (d. pancreaticus), вступает в двенадцатиперстную кишку в косом направлении с образованием расширения - ампулы. Общий желчный и панкреатический протоки в большинстве случаев открываются в двенадцатиперстную кишку большим дуоденальным сосочком. Дуоденальный сосочек имеет сфинктерный аппарат, препятствующий рефлюксу дуоденального содержимого в протоки.

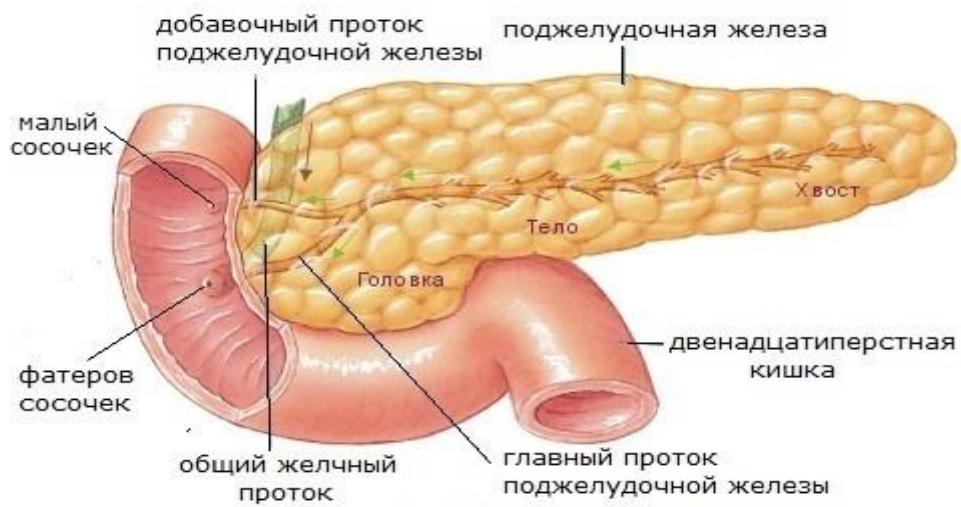
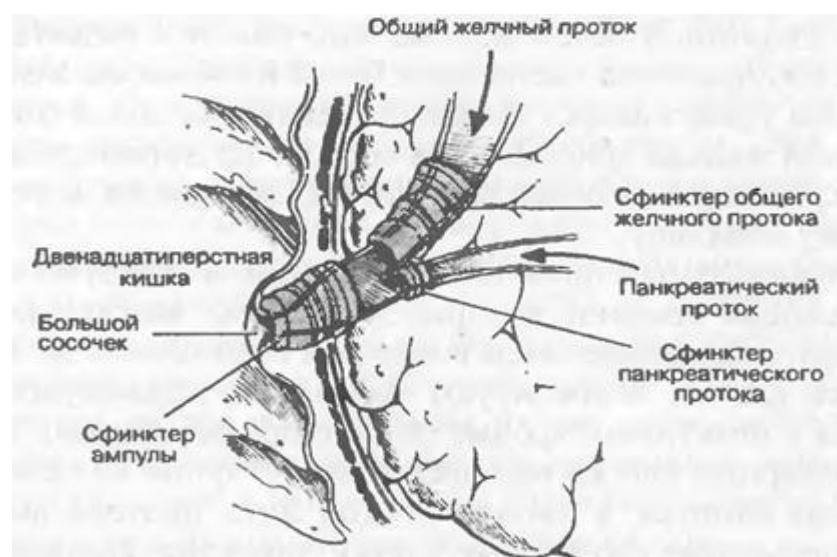
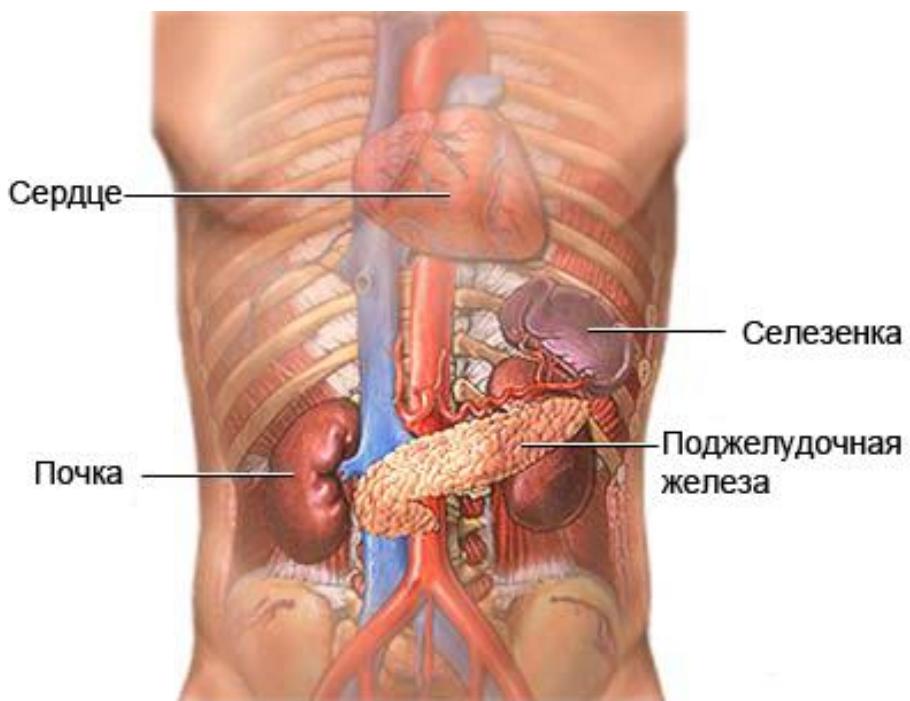


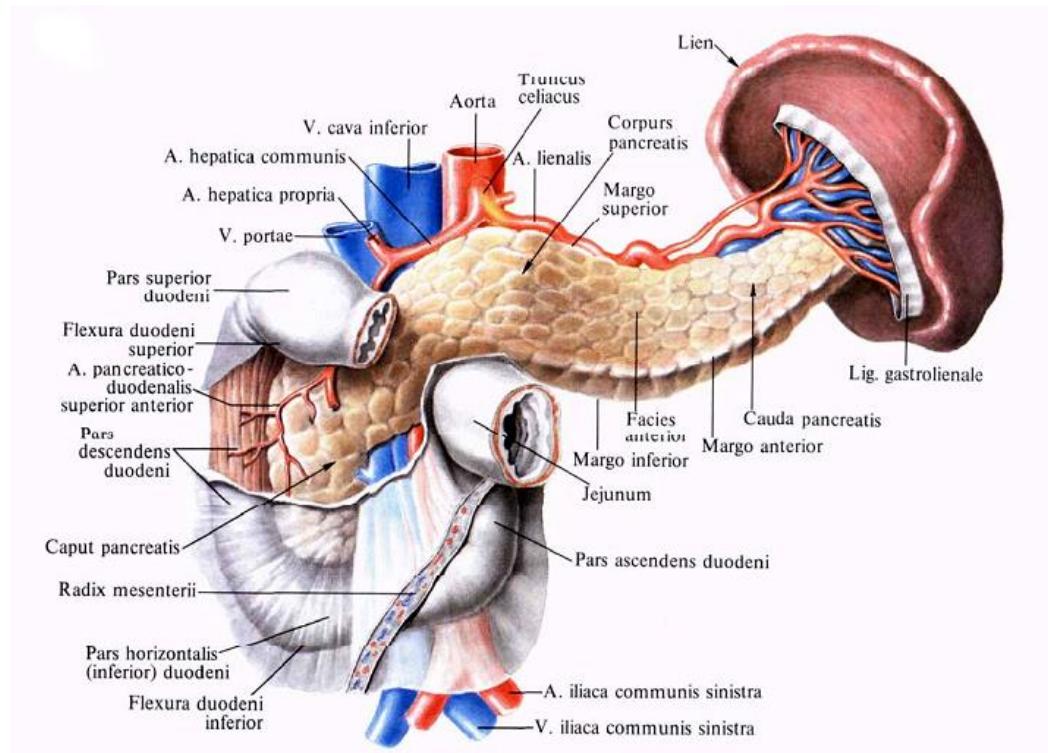
Рис.56

www.sdrobeiruka.lact.ru



Внешняя секреция поджелудочной железы выражается в выделении ее ацинозной частью панкреатического сока, обладающего большой ферментативной силой в отношении всех основных составных частей пищи. За сутки поджелудочная железа выделяет 1500-3000 мл изоосмотического щелочного (рН больше 8) сока. Попадая в кишечник вместе с желчью и кишечным соком, эта жидкость продолжает процесс пищеварения, начатый слюной и желудочным соком. Чистый панкреатический сок представляет собой бесцветную щелочную жидкость (рН 8,3—8,6). Состав ее в значительной степени зависит от условий секреции и подвержен большим колебаниям. Среди неорганических веществ преобладают бикарбонат натрия и хлористый натрий, в большом количестве присутствуют бикарбонат калия, хлористый калий, соли кальция, а также магний, цинк, кобальт и другие соединения. Бикарбонаты синтезируются в поджелудочной железе при катализитическом воздействии карбоксигидразы. Органический состав панкреатического сока, несущий основные его ферментативные свойства, состоит преимущественно из глобулинов. В панкреатическом соке можно обнаружить креатинин, мочевину, мочевую кислоту и другие вещества.





Самой важной составной частью панкреатического сока, обуславливающей его пищеварительные свойства, являются ферменты, представленные амилазой, липазой и протеазами. Амилазы α и β сециернируются в активном состоянии; они расщепляют крахмал и гликоген до дисахаридов. Липаза также выделяется в деятельном состоянии (нет профермента) и значительно активируется желчными кислотами. Она расщепляет нейтральные жиры до жирных кислот и глицерина. Протеолитическими ферментами являются трипсин, химотрипсин и карбоксипептидаза. Трипсин и химотрипсин выделяются в неактивном состоянии в виде трипсиногена и химотрипсиногена. Трипсин активируется в тонкой кишке энтерокиназой, а химотрипсиноген — трипсином. Поджелудочная железа вырабатывает также и ингибитор трипсина, который содержится в клетках органа и предохраняет их от переваривания активным трипсином, образующимся из трипсиногена путем автокатализа. Ингибитор трипсина обнаруживается также и в панкреатическом соке. Протеазы расщепляют белки и полипептиды до аминокислот. Трипсин расщепляет пептидные связи, в образовании которых участвуют карбоксильные группы аргинина и лизина, а химотрипсин дополняет его действие, расщепляя пептидные связи с участием циклических аминокислот.

. Секреция сока поджелудочной железы при пищеварении тоже резко увеличивается. Она начинается рефлекторно уже при мыслях о пище, взгляде на нее. Поступление пищи в ротовую полость, раздражение рецепторов

органа вкуса и обоняния, поступление пищи в желудок и раздражение его рецепторов рефлекторно усиливают секрецию сока поджелудочной железы, которая достигает максимума при поступлении химуса в двенадцатиперстную кишку. Белковая и углеводная пища увеличивает секрецию сока поджелудочной железы в первые два часа с максимумом во время второго часа после еды, причем секреция длится от 4 - 5 часов (белковая пища) до 9 - 10 часов (хлеб); при приеме жирной пищи (включая молоко) секреция длится около пяти часов (максимум в течение третьего часа).

Регуляция экзокринной функции поджелудочной железы осуществляется при тесном взаимодействии эндокринной и нервной системы. Под действием HCl желудочного сока клетки слизистой двенадцатиперстной и проксимальных отделов тощей кишки выделяют секретин - пептид из 27 аминокислотных остатков. Методом РИА установлено, что он вырабатывается при рН ниже 4,5. Этот гормон стимулирует выделение большого количества сока поджелудочной железы, богатого бикарбонатами, но бедного ферментами. Кроме того, в слизистой двенадцатиперстной и проксимальных отделов тощей кишки вырабатывается холецистокинин; его выделение стимулируется в основном длинноцепочечными жирными кислотами, некоторыми незаменимыми аминокислотами (триптофаном, фенилаланином, валином, метионином) и HCl. Под влиянием холецистокинина поджелудочная железа вырабатывает сок, богатый ферментами. Терминальные тетрапептиды холецистокинина и гастрина идентичны, однако последний лишь слабо стимулирует секрецию поджелудочной железы. Выраженное влияние на поджелудочную железу оказывают блуждающие нервы - видимо, они играют пермиссивную роль в действии холецистокинина. При раздражении блуждающих нервов выделяется также ВИП - агонист секретина. Наконец, секреция сока поджелудочной железы усиливается под действием желчных кислот, и благодаря этому печень, поджелудочная железа и тонкая кишка действуют как единое целое. Тормозящее действие на секрецию сока поджелудочной железы оказывает соматостатин; механизмы его действия и точки приложения многообразны.

Самопревариванию поджелудочной железы препятствуют секреция ферментов в форме неактивных предшественников и синтез ингибиторов протеаз, которые обнаруживаются в ацинозных клетках, соке поджелудочной железы, а также входят в состав альфа1- и альфа2- глобулинов плазмы.

Внутрисекреторная деятельность железы. Наиболее изученным ее гормоном является инсулин. В настоящее время выяснено, что инсулин является высокомолекулярным белковым веществом. Он легко разрушается протеолитическими ферментами пищеварительного тракта, что лишает возможности применять его перорально. Недостаточность инсулина приводит к увеличению концентрации сахара в крови и тканях, обеднению печени гликогеном, увеличению в крови жира и накоплению в организме недоокисленных продуктов жирового обмена в виде кетоновых тел. В поджелудочной железе, помимо инсулина, образуется также гипергликемический фактор — глюкагон, снижающий содержание гликогена в печени и мышцах, что приводит к гипергликемии. Недостаточное образование глюкагона может быть причиной гипогликемии и повышенной чувствительности к инсулину. Липокайн, обнаруженный в поджелудочной железе, предотвращает развитие жировой инфильтрации печени, а калликреин обладает гипотензивным действием (Руководство по нормальной физиологии, 1986; Коротько Г.Ф. Физиология системы пищеварения. Краснодар: Изд-во ООО БК «Группа Б», 2009. – 608 с.; Нормальная физиология под ред. В.М. Смирнова. - 3-е изд., перераб. и доп. М.: Академия, 2010. - 480 с.; Хендerson Д.М. Патофизиология органов пищеварения. М.: Бином, ЛКИ, 2010 - 272 с.).

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И СТАТИСТИКА

Острый панкреатит (ОП) одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, ведущее к огромным физическим и финансовым потерям. Заболеваемость ОП во всем мире варьирует от 4,9 до 73,4 случаев на 100000 населения и имеет выраженную тенденцию к увеличению. В России частота этого заболевания колеблется от 10 до 13% от общего количества пациентов, страдающих хирургической патологией органов брюшной полости. В Кемеровской области с 1993 года число госпитализируемых в хирургические стационары с диагнозом острый панкреатит выросло на 110%. В последние десятилетия проблема острого панкреатита остается одной из самых актуальных в неотложной абдоминальной хирургии [М.В. Данилов, 2003; В.Д. Федоров, 2003; В.А. Кубышкин, 2009; E.L. Bradley, 2000]. Среди неотложных заболеваний органов брюшной полости ОП составляет 3 – 10% случаев [В.С. Савельев, 2009]. В структуре острого панкреатита больные панкреонекрозом составляют в среднем 15 – 30% [H.G. Beger, 1998]. Летальность при ОП колеблется в пределах 5 – 75 % в зависимости от формы заболевания [А.С. Ермолов и

соавт., 2003; М.И. Прудков и соавт., 2001; В.С. Савельев и соавт., 2001].

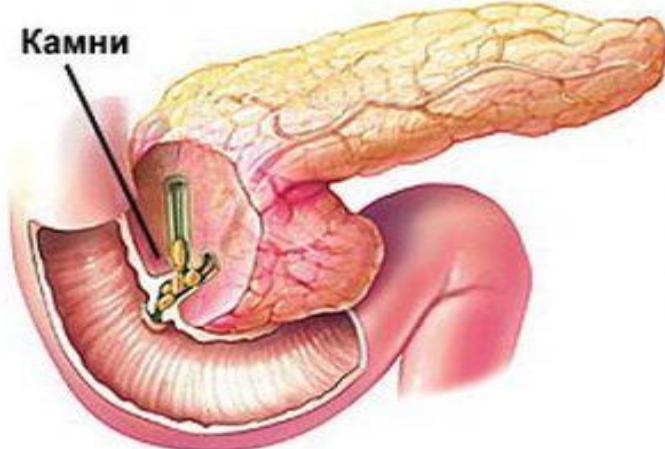
Удельный вес деструктивного панкреатита составляет 15-20%. Панкреонекроз является одним из наиболее тяжелых проявлений острого панкреатита и грозным хирургическим заболеванием (Гельфанд Б.Р., Савельев В.С., 2008). Летальность при панкреонекрозе даже в специализированных клиниках по данным различных авторов, составляет от 11 до 40%, при крупноочаговом инфицированном панкреонекрозе она более 80%, проводится постоянный поиск путей снижения этих показателей (Брискин Б. С., 2009; Дюжева Т. Г., 2009). Судьба больного с острым панкреатитом во многом определяется объемом некроза поджелудочной железы.

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Панкреатит – это полиэтиологическое остро протекающее асептическое воспаление поджелудочной железы демаркационного типа, в основе которого лежат активация пищеварительных ферментов, вырабатываемых поджелудочной железой, некробиоз панкреатоцитов и ферментная аутоагgressия с последующим самопревариванием, некрозом и дистрофией железы с присоединением вторичной гнойной инфекции.

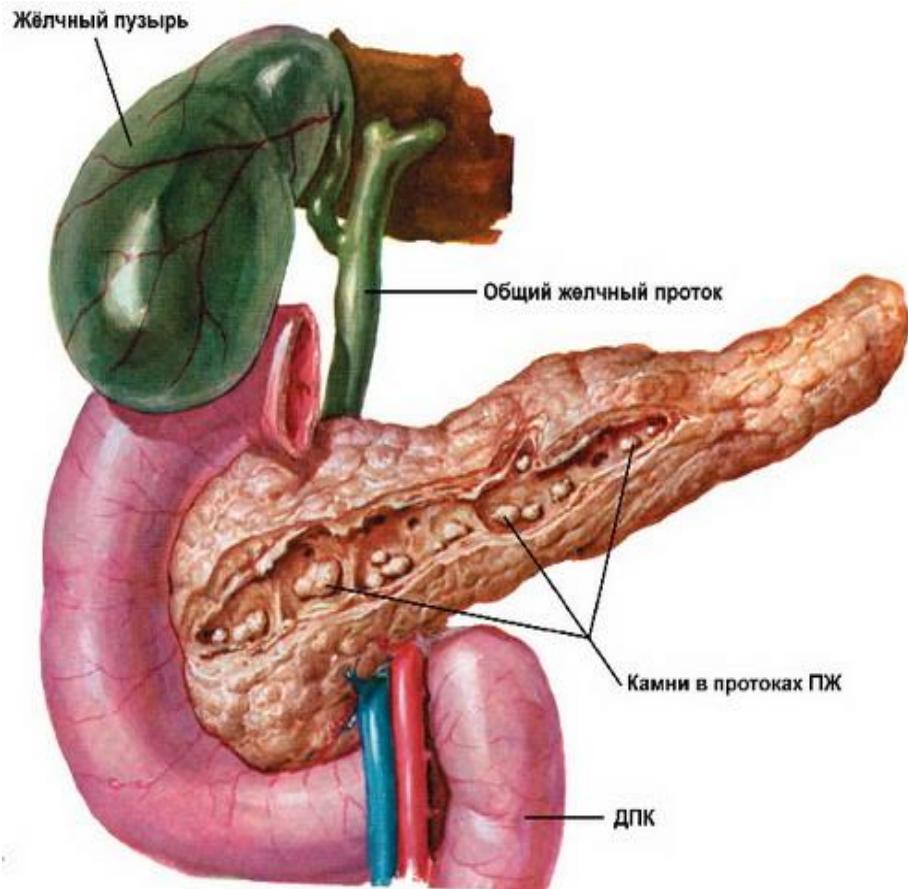
Основные причины возникновения панкреатита:

- злоупотребление алкоголем (25-35%) – основная причина острого панкреатита у мужчин.
- желчнокаменная болезнь (40-70%) – основная причина острого панкреатита у женщин.



Причинами острого панкреатита могут быть травма железы (в том числе операция), язвенная болезнь (пенетрация гастродуоденальной язвы в железу), гипопаратиреоз, вирусные инфекции, тяжелая пищевая аллергия,

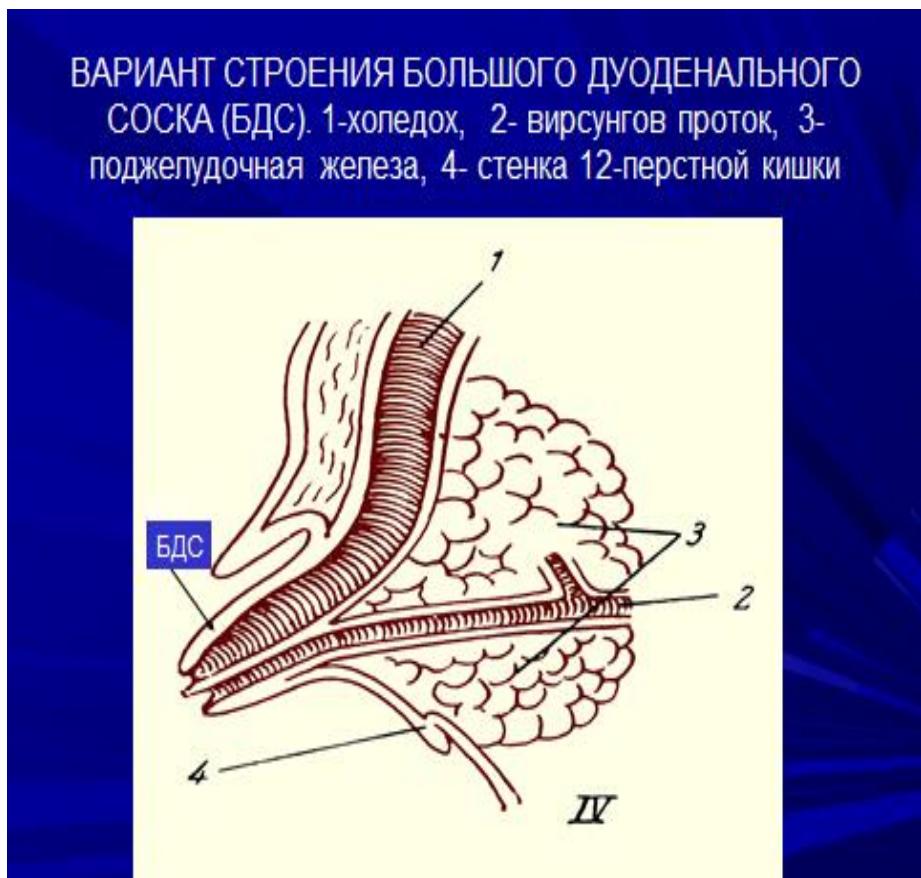
тканевая ишемия (атеросклеротическое поражение сосудов), вирсунголитиаз. В группу риска входят люди, злоупотребляющие жирной и острой пищей, имеющие наследственную предрасположенность. Ожирение увеличивают риск тяжелого панкреатита в 3 раза и смертность - в 2. Всего описано около 40 разнообразных факторов, участвующих в инициации острого панкреатита. Отмечается наибольшее поступление больных в зимние месяцы и значительное снижение заболеваемости, особенно деструктивными формами в летний период, что связано с изменениями характера питания - увеличения летом употребления свежих овощей, фруктов и уменьшением в рационе мясной и жирной пищи.



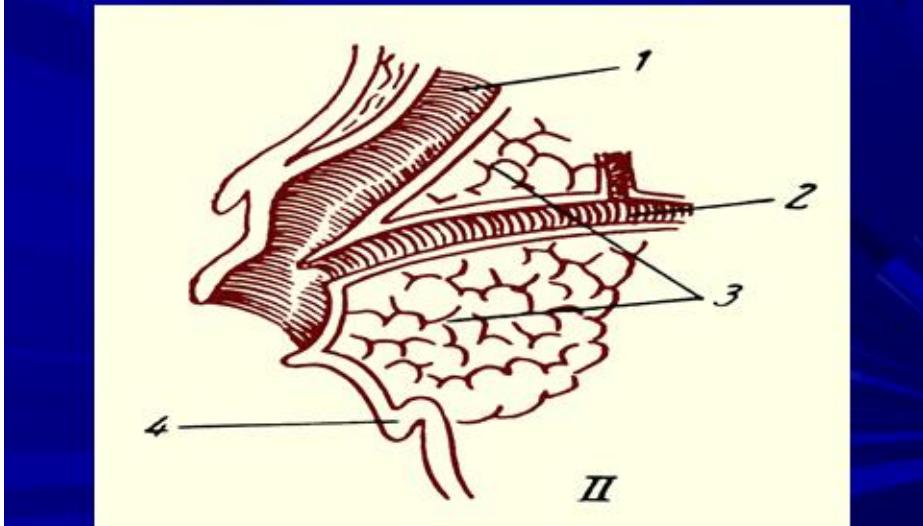
ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Независимо от происхождения, острый панкреатит развивается однотипно и расценивается как токсическая энзимопатия вследствие активации ферментов с последующим самопревариванием железы. В самопреваривании железы участвует набор агрессивных ферментов, расщепляющих белки (трипсин, химотрипсин, пептидазы), жиры (липаза и фосфолипаза) и углеводы (амилаза). Их действие вначале проявляется отеком - отечный панкреатит. При нетяжелых формах этим все и

ограничивается, при лечении отек проходит без серьезных последствий. По мнению ряда авторов вначале инициируют процесс фосфолипаза А и липаза. Липолитический процесс приводит к формированию жирового некроза и смещению рН среды в кислую сторону с последующей активацией трипсина. Ферментативный каскад является пусковым звеном развития местных и системных воспалительных реакций. На фоне истощения естественных антиоксидантных систем развивается окислительный стресс, активация свободнорадикальных процессов, с которыми также связывают механизмы повреждения паренхимы железы. Доказано накопление токсических концентраций конечных продуктов перекисного окисления липидов в железе при остром панкреатите. Прогрессирование синдрома системной воспалительной реакции приводит к развитию многообразных изменений в печени, почках, легких и других органах и их функциональной недостаточности.



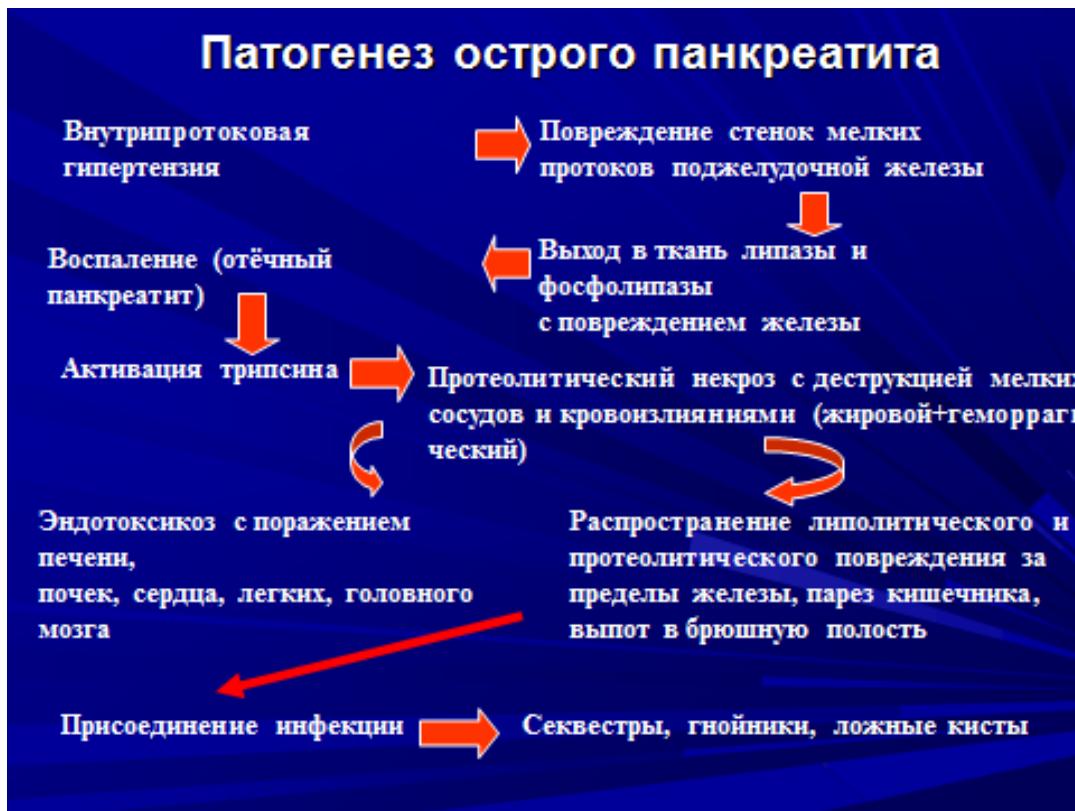
Вариант строения БДС. 1- холедох, 2- панкреатический проток, 3- поджелудочная железа, 4- стенка 12-перстной кишки



Следует отметить, что в основе патогенеза острого панкреатита при желчнокаменной болезни лежит протоковая гипертензия с повреждением мелких протоков железы или массивный заброс желчи в последние, всё это активирует ферменты не в просвете кишечника, а в самой поджелудочной железе с развитием ее самопереваривания. Под действием липазы происходит переваривание жиров и образование жировых некрозов в поджелудочной железе и окружающих тканях. При гибели тканей pancreas и освобождении ферментов возникают кровоизлияния, некрозы в окружающих железу тканях. Наблюдается поступление агрессивного панкреатического выпота в сальниковую сумку и забрюшинную клетчатку. В некоторых случаях часть выпота через виниловую отверстие поступает в брюшную полость и развивается диффузный ферментативный перитонит с характерным геморрагическим выпотом. При более тяжелых формах прогрессирующий отек приводит к сдавлению питающих орган сосудов их тромбозу и образованию очагов некроза значительной величины. Гиповолемия, а также выброс из поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки в кровь токсинов, биологически активных веществ (активированных ферментов, кининов, гистамина), расширяющих сосуды, повышающих проницаемость сосудистой стенки, уменьшающих сократимость миокарда, приводят к эндотоксикозу, развитию шока и полиорганной недостаточности, которая наиболее выражена при присоединении инфекции.



При панкреонекрозе формируются парапанкреатические жидкостные скопления (псевдокисты), , парапанкреатический инфильтрат, может идти инфильтрация забрюшинной клетчатки («ферментативный целлюлит», «ретроперитонеонекроз»), возможно развитие ферментативного асцит-перитонита, механической желтухи. При вовлечении в процесс парапанкреатической клетчатки экссудация распространяется на брыжейку поперечной ободочной и тонкой кишки, параколическую клетчатку и клетчатку малого таза. При хирургическом вмешательстве определяется имбибиированная геморрагическим выпотом клетчатка с очагами жирового некроза. При присоединении инфекции формируются парапанкреатические абсцессы, забрюшинные флегмоны. Через неделю заболевания панкреонекроз инфицируется в 25 процентах, через 2 недели в 50% и через 3 недели в 100%. Выделяют системные осложнения: панкреатогенный шок при крупноочаговом стерильном панкреонекрозе, септический шок при инфицированном панкреонекрозе и полиорганную недостаточность.



Выделяют стадии панкреатогенной колики, эндогенной интоксикации, инфильтративно-воспалительных изменений и стадию гнойно- некротических изменений.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Наиболее оптимальной на сегодняшний день является классификация, принятая после обсуждения на 9 всероссийском съезде хирургов (Волгоград, 2000г). За основу взята клинико-морфологическая оценка процессов в поджелудочной железе (H.Beger, 1991, Атланта, 1992г.)

ФОРМЫ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА:

1. Острый панкреатит отёчный.
2. Панкреонекроз стерильный.

По характеру поражения: жировой, геморрагический, смешанный

По масштабу поражения: мелкоочаговый, крупноочаговый, субтотальный, тотальный.

Локализация: поражение головки, тела, хвоста, всех отделов железы

3. Панкреонекроз инфицированный.

Осложнения:

- ферментативный асцит- перитонит (абактериальный, бактериальный)
- острая псевдокиста (стерильная или инфицированная)

- парапанкреатический инфильтрат
- механическая желтуха
- панкреатогенный абсцесс
- флегмона забрюшинной клетчатки
- аррозивное кровотечение
- внутренние и наружные свищи ЖКТ

Эта классификация даёт представление о динамичности изменений в поджелудочной железе и парапанкреатическом пространстве, позволяет лучше использовать лечебно-диагностический алгоритм, ориентируясь на форму, характер и масштаб поражения.

В.С.Савельев с соавт.(1983) выделяют три периода в развитии панкреонекроза:

- 1- Гемодинамических нарушений и панкреатического шока (1-3 суток).
- 2 - Функциональной недостаточности паренхиматозных органов (5-7 сутки).
- 3 - Постнекротических осложнений (через 1-2 недели). Инфильтративно-воспалительные изменения и гнойные осложнения, которые как правило, развиваются на 3-4 неделе заболевания. Через 3 недели заболевания при сохранении интоксикации инфицирование наблюдается практически в 100%.

При развитии острого панкреатита выделяют системные осложнения:

- панкреатогенный шок при стерильном панкреатите
- септический шок при инфицировании
- полиорганную недостаточность



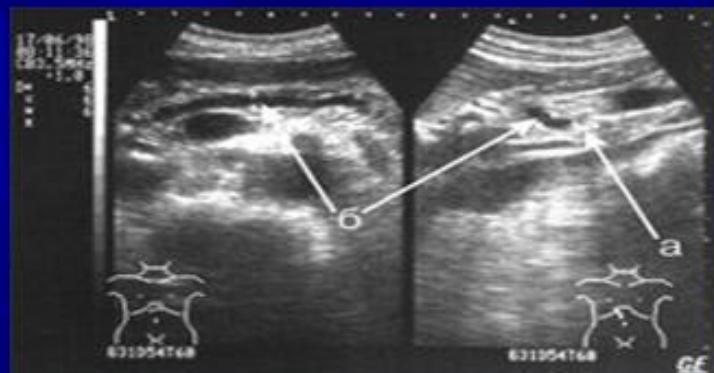
КЛИНИКА

Основными симптомами острого панкреатита являются боль, тошнота, многократная рвота, не приносящая облегчения, слабость, вздутие живота. В 95% боли локализуются в эпигастральной области, в 50% очень сильные, могут носить опоясывающий характер. Нестерпимые боли могут сопровождаться коллапсом. Вздутие живота в начале заболевания связано с парезом поперечной ободочной железы. При объективном осмотре можно обнаружить бледность, желтушность, мраморность кожных покровов, цианоз, одышку, тахикардию, изменения АД вплоть до коллапса. При пальпации в подреберьях и эпигастрии отмечается болезненность, иногда напряжение мышц, при панкреонекрозе пропальпировать инфильтрат в эпигастральной области, который не позволяет определить пульсацию брюшного отдела аорты. Для обширного панкреонекроза характерны симптомы полиорганной дисфункции (дыхательной, сердечно-сосудистой, печёночно-почечной). Для отёчной формы панкреатита эти симптомы менее выражены, при панкреонекрозе имеют значительные проявления.

Диагностическая программа должна включать:

1. Сбор жалоб и клинических симптомов
2. Сбор анамнестических данных (выявленная ранее ЖКБ, приём накануне алкоголя и большого количества жирной пищи)
3. Общий анализ крови, мочи, диастаза мочи
4. **Амилаза, билирубин, сахар крови.** Гематокрит, ЛДГ, АСТ, кальций сыворотки, остаточный азот, показатели КЩС при тяжелом течении заболевания
5. ЭКГ, больные старше 60 лет и пациенты с сопутствующей патологией консультируются терапевтом
6. Лучевая диагностика (УЗИ, КТ, МРТ)
7. Осмотр БДС при подозрении на обтурационный папиллолитиаз (при выявлении гипербилирубинемии, расширения гепатикохоледоха и гиперамилаземии)
8. Лапароскопия при неясности диагноза или с лечебной целью (санация при ферментативном перитоните, наложение микрохолецистостомы)
9. Дополнительные обследования для проведения дифференциальной диагностики или выявления сопутствующей патологии

УЗИ- парапанкреатические жидкостные скопления (а,б)



Компьютерная томограмма при остром панкреатите





Согласно современным представлениям степень тяжести состояния пациентов оценивается по интегральным системам – шкалам Ranson, APACHE II. В течение первых 24 и 48 часов пребывания больного в стационаре тяжесть состояния пациента оценивается по шкале Ranson. Шкала APACHE II используется ежедневно для оценки тяжести состояния больных и прогнозирования течения заболевания.

Шкала Ranson состоит из 11 критериев. Сумма баллов (показателей) от 0 до 2 соответствует лёгкому течению панкреатита, от 3 до 5 средней тяжести заболевания и от 6 до 11 баллов – тяжелому течению панкреонекроза. Факторы: Возраст > 55 лет, Глюкоза крови > 11 ммоль/л, Лейкоцитоз > 16000 мм³, ЛДГ > 400 IU/л, АСТ > 250 IU/л, Снижение гематокрита более, чем на 10%, Кальций плазмы < 2 ммоль/л, Дефицит оснований > 5 mTq/L, Мочевина > на 1,8 ммоль/л, PaO₂ < 60 мм рт. ст., BE > 4 ммоль/л, Дефицит жидкости > 6 л.

Шкала Ranson дает динамику интегральной оценки в течение 24-48 часов (достоверность 96%).

1 показатель соответствует 1 признаку:

Легкое течение – менее 3 признаков. Летальность 0,9-3%

ОП средней степени тяжести – 3- 4 признака. Летальность 15%.

Тяжелый панкреатит = панкреонекроз – более 4 признаков. Летальность 19-20%.

При наличии более 5 признаков: - осложненный деструктивный панкреатит

Шкала APACHE-2 имеет 12 лабораторных и инструментальных параметров, такое количество параметров создаёт неудобства в работе.Monoфакторные подходы для установки тяжести и прогноза заболевания остаются предметом дискуссии.



УЗИ-

изменения при остром панкреатите: а- кальцинаты в поджелудочной железе, б-отёчная железа, д- расширенный проток, в- жидкостное скопление



Лапароскопия- бляшки стеатонекроза



Привлекательна прогностическая система НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, включающая основные и дополнительные признаки тяжести.

Основные 6 признаков:

1. Кожные симптомы (мраморность, цианоз, гиперемия лица).
2. Геморрагический перitoneальный экссудат в первые 12-24 часа.
3. Частота пульса более 120 или менее 60 уд. в мин.

4. Олиго или анурия.
5. Гемолиз или фибринолиз в сыворотке крови.
6. Отсутствие эффекта от шестичасовой базисной терапии при условии её применения в первые 24 часа от начала заболевания.

Дополнительные признаки:

1. Отсутствие приступов острого панкреатита в анамнезе.
2. Вторая половина беременности или 6 месяцев назад роды.
3. Немедленное обращение за помощью и госпитализация в первые 6 часов заболевания.
4. Инфаркт миокарда»
5. Беспокойство, возбуждение или заторможенность пациента.
6. Гипергликемия выше 7 ммоль/л.
7. Лейкоцитоз выше $14 \times 10^9/\text{л}$.
8. Билирубинемия выше 30 мкмоль/л при отсутствии ЖКБ.
9. Концентрация гемоглобина более 150г/л

Отсутствие указанных признаков говорит об отёчном панкреатите (лёгкая форма). Если присутствует один основной признак, то возможен панкреатит средней тяжести.

При 2 основных признаках или 1 основном и 2 дополнительных с вероятностью 95% разовьётся тяжелая форма острого панкреатита. Предложена лапароскопическая бальная оценка прогноза тяжести заболевания (Лобанов Л.С.,2017).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

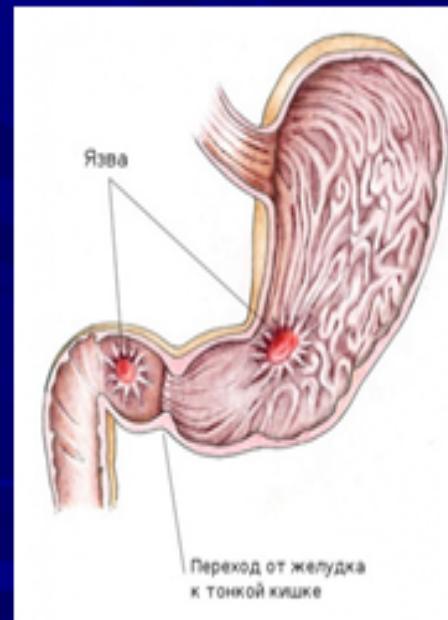
Острый панкреатит необходимо дифференцировать с тромбозом мезентериальных сосудов, странгуляционной кишечной непроходимостью, прободной или пенетрирующей в pancreas язвой, инфарктом миокарда, расслаивающей аневризмой брюшной аорты, почечной коликой, ущемлённой диафрагмальной грыжей.

Нормальные показатели амилазы сыворотки крови будут либо при субтотальном панкреонекрозе (с клиникой панкреатогенного шока), либо при отсутствии острого панкреатита и необходимости выявления другой патологии с использованием дополнительных методов обследования.

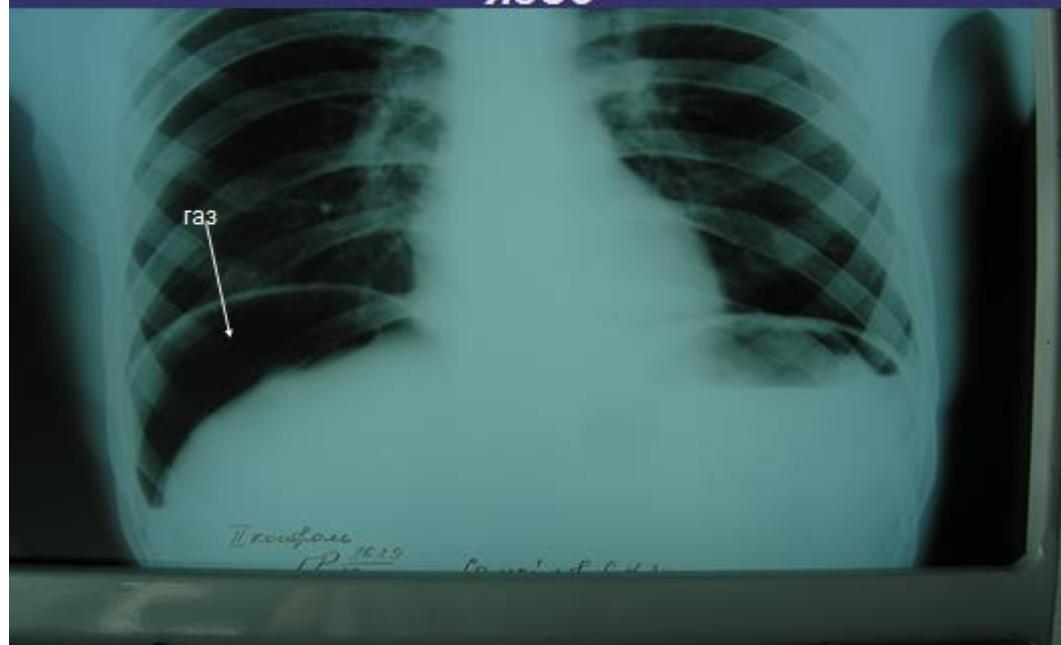
патология желудка и 12-перстной кишки (пенетрация, перфорация язвы, острый гастрит)

Параклиника:

- ФГДС
- снимок брюшной полости стоя на газ
- под правым куполом
- диафрагмы

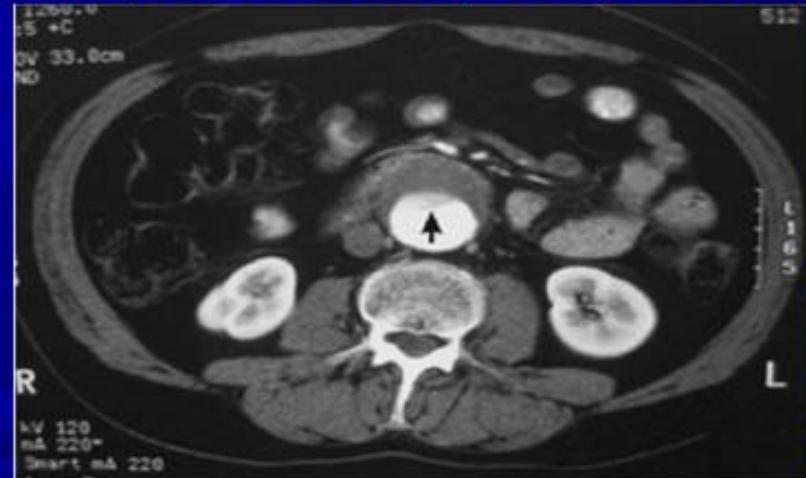


Газ под правым куполом диафрагмы при перфоративной язве



Расслаивающая аневризма брюшной аорты

Параклиника- УЗИ, КТ, МРТ (на КТ
аневризматическое расширение аорты)



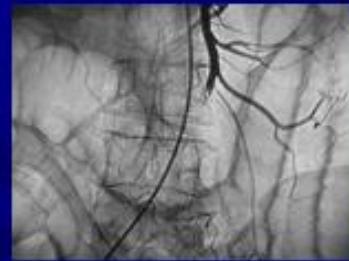
Расслаивающая аневризма брюшной аорты (боль, анемия, ослабление пульса на ногах, УЗИ, КТ, МРТ- диагностика)



Тромбоз мезентериальных сосудов

Боли

- стул с кровью
- парез кишечника
- при артериальном тромбозе быстро нарастают интоксикация и перитонит

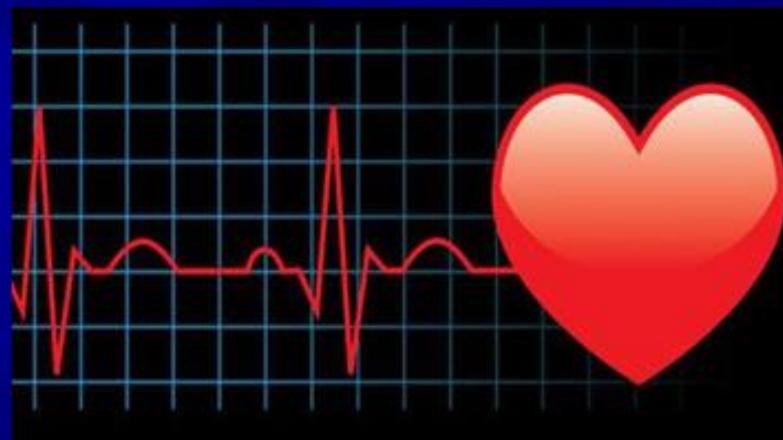


Параклиника:

- Ангиография
- лапароскопия



Абдоминальная форма инфаркта миокарда (диагностика – ЭКГ)



21.03.2016



Симптом Кохера при остром аппендиците

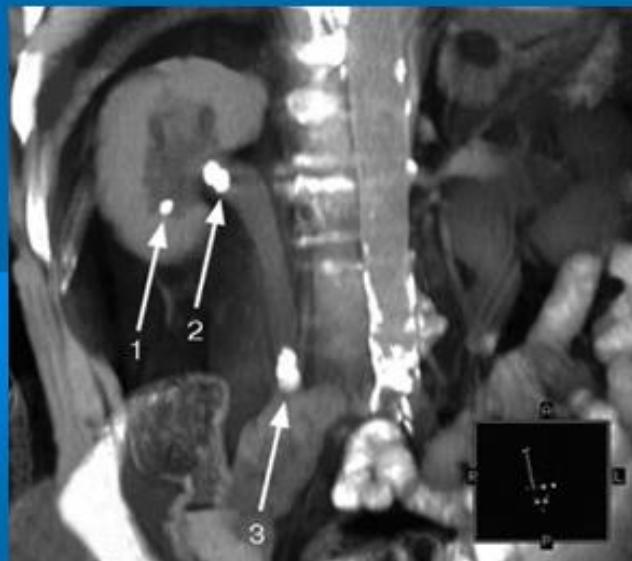
При остром аппендиците боли в эпигастрии держатся 2-6 часов и затем смещаются в правую подвздошную область. Симптом Кохера наблюдается у 30% больных .



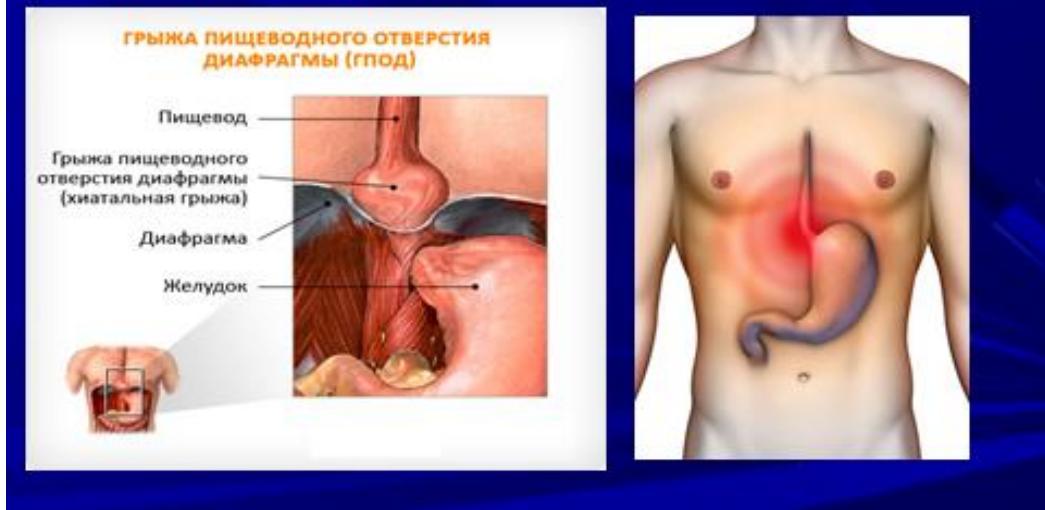
Обзорная и экскреторная урография (камень в мочеточнике)



Томограмма при МКБ (1,2,3-конкременты)



Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы



Ущемлённые грыжи пищеводного отверстия диафрагмы встречаются чрезвычайно редко. Основными методом диагностики грыж пищеводного отверстия диафрагмы являются рентгеноскопия желудка и фиброгастроэзофагоскопия.



КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

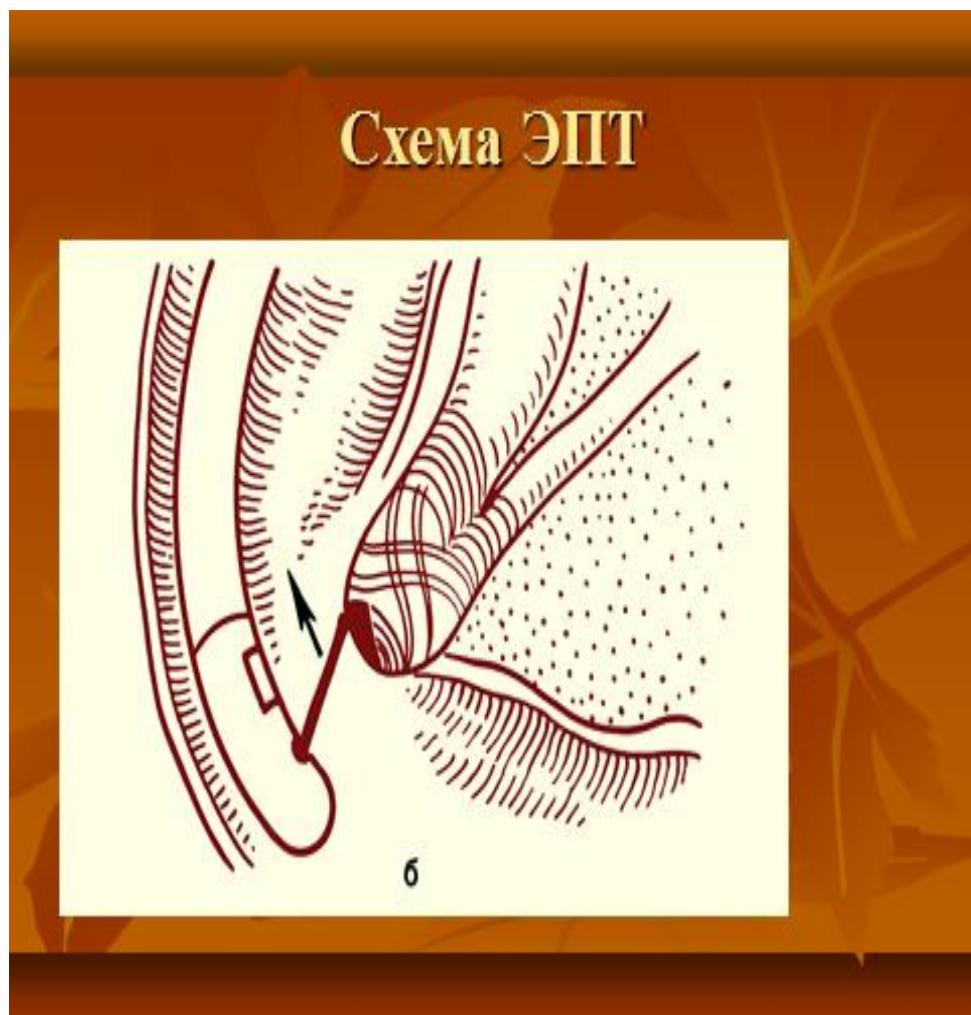
1. Блокада секреторной деятельности желудка, поджелудочной железы, печени, 12-перстной кишки посредством голодания, регионарной гипотермии, назогастральной декомпрессии желудка, назначения сандостатина, октреотида, 5-фторурацила, ингибиторов кислотной помпы (лосек, нексиум)
2. Купирование болевого синдрома (спазмолитики, анальгетики, периуральный блок).
3. Интенсивная корригирующая терапия (ликвидация гиповолемии, электролитных и метаболических расстройств) Борьба с дегидратацией осуществляется введением солевых и коллоидных растворов.
4. Восстановление микроциркуляции и реологических свойств крови.
5. Снижение ферментной токсемии и интоксикации (контрикал, гордокс, трасилол, форсированный диурез, методы экстракорпоральной детоксикации- ультра -гемодиафильтрация и плазмаобмен).
6. Антибактериальная терапия при стерильном и инфицированном панкреонекрозе (защищённые пенициллины, цефалоспорины 3-4 поколения + метронидазол, карбапенемы, фторхинолоны + метронидазол и др.) При отёчном панкреатите противовоспалительную терапию проводят нестероидными противовоспалительными препаратами- декскетопрофен, диклофенак, целебрекс.
7. Селективная деконтаминация ЖКТ (полимиксин М+ флуконазол+ аминогликозиды).
8. Коррекция иммунных нарушений (ронколейкин, пентаглобин).
9. Витаминотерапия, антиоксидантная терапия.
10. Парентеральное питание и назоэнональное кормление после разрешения пареза ЖКТ.

Малотравматические вмешательства, выполняемые при отёчном и неинфицированном панкреонекрозе:

1. Экстренная дуоденоскопия, эндоскопическая папиллотомия (ЭПТ) с литоэкстракцией при обтурационном папиллолитиазе.
2. Пункционно- дренирующий способ лечения под контролем УЗИ при парапанкреатических жидкостных скоплениях в сальниковой сумке и забрюшинной клетчатке.
3. Холецистостомия под контролем УЗИ или лапароскопа.
4. Видеолапароскопическая санация и дренирование брюшной полости при ферментативном перитоните (лапароскопия должна всегда выполняться при неясности диагноза), оментобурсоскопия, ретроперитонеоскопия.

5. Лапаротомии при стерильном панкреонекрозе выполняются крайне редко (0,1-0,2%). Она может быть оправдана при молниеносном течении заболевания, некрозе более 50% паренхимы железы (субтотальный панкреонекроз), прогрессирующей полиорганной недостаточности несмотря на комплексную полноценную консервативную терапию в течение 3 суток заболевания. Выполняется субтотальная панкреатэктомия с дренированием ложа железы и по показаниям желчевыводящих путей.

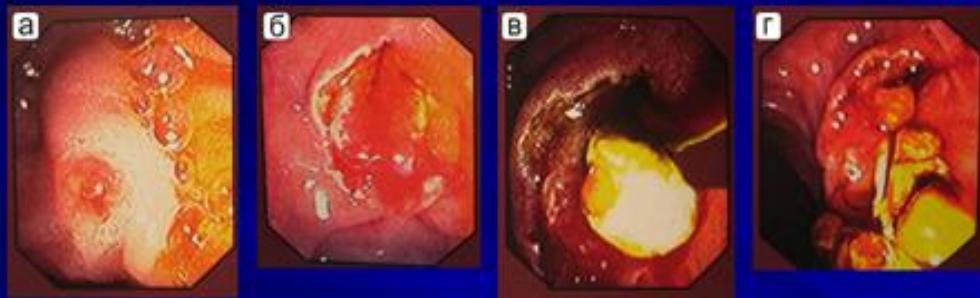
Есть сторонники ранних декомпрессивных лапаротомий (оментобурсостомий) при стерильном панкреонекрозе и высоком внутрибрюшном давлении с целью нормализации кровообращения (микроциркуляции) в органах брюшной полости (Анищенко В.В., Ким Д.А., Ковган Ю.М., 2016). Есть предпочтение использовать преимущественно малоинвазивное хирургическое лечение (Бухвалов А.Г., 2016).



ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА

эндоскопическое лечение папилло(холедохо)литиаза

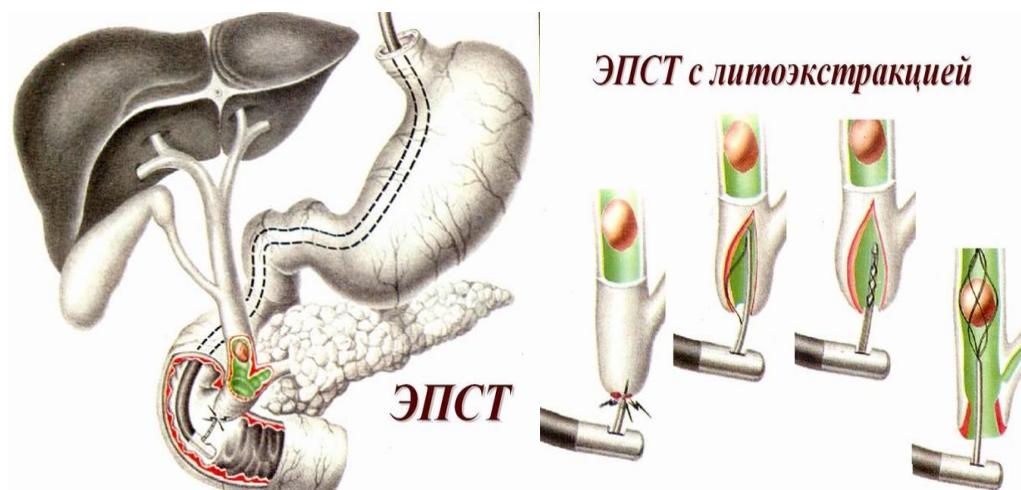
а



Эндофото. Этапы ЭПСТ и литэкстракции (дуоденоскопия)

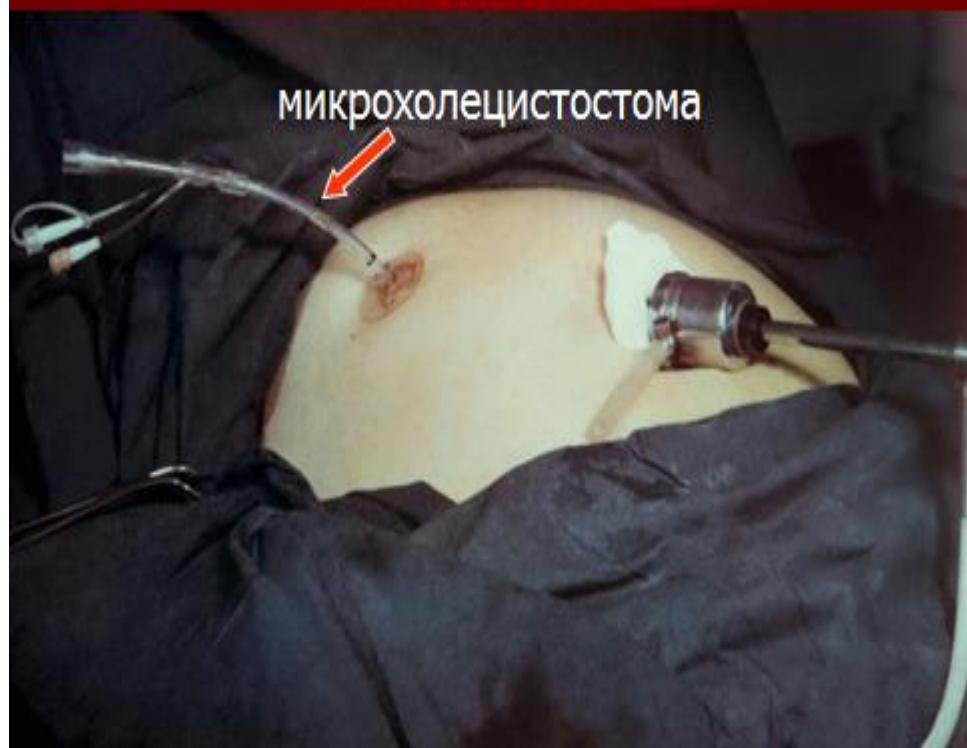
а – БСДПК и
продольная складка
до начала операцииб – ЭПСТ
завершенав – удаление
камня ОЖПг – одномоментное
удаление нескольких
камней корзинкой

а- отёчная папилла, б- папиллотомия, в- миграция камня из ампулы БДС в просвет 12-перстной кишки, г- извлечение мелких камней из общего желчного протока.



Схемы эндоскопической папиллосфинктеротомии с
литоэкстракцией корзинкой Дормиа

Холецистостомия под контролем лапароскопа



При инфицированном панкреонекрозе выполняются хирургические вмешательства:

1. Пункционно-дренирующий способ лечения под контролем УЗИ ограниченных парапанкреатических инфицированных жидкостных скоплений.
2. Видеолапароскопическая санация сальниковой сумки с удалением секвестров и её дренированием.
3. Лапаротомия, абдоминизация железы, секвестрэктомия, дренирование сальниковой сумки и забрюшинного пространства.
4. Резекция поджелудочной железы.



Дренирование жидкостных скоплений в сальниковой сумке под контролем УЗИ (закрытый метод дренирования)



Дренирование жидкостных скоплений в сальниковой сумке и забрюшинном пространстве

При дренировании инфицированных жидкостных скоплений, содержащих секвестры (некротизированные ткани), этот способ лечения оказывается неэффективным. У больных сохраняются симптомы интоксикации, по дренажам отмывается густое гнойное отделяемое и в этой ситуации необходимо использовать полуоткрытый метод дренирования. При котором выполняется лапаротомия, вскрывается сальниковая сумка, удаляются секвестры и устанавливается промывная система (дренажи к головке железы через виноловое отверстие, по показаниям к хвосту железы и через желудочноободочную связку. Полуоткрытый метод лечения будет эффективен при очаговом инфицированном панкреонекрозе с поражением одного отдела железы и формированием одиночных крупных секвестров.

При неэффективности закрытого и полуоткрытого методов лечения или диагностировании крупноочагового инфицированного панкреонекроза, крупных секвестров, панкреонекроза с поражением нескольких отделов железы, развитии забрюшинной флегмоны необходимо использовать открытый метод дренирования. Он включает лапаротомию, оментобурсостомию, люмботомию по показаниям, программируемые ревизии сальниковой сумки и программируемые релапаротомии. Программированные вмешательства могут потребоваться при некрозе мезоколон, сохраняющейся интоксикации, угрозе аррозивных кровотечений, несостоятельности оментобурсостомы. Они выполняются через 3-4 суток вплоть до полного удаления секвестров и некротических тканей.





Такие осложнения инфицированного панкреонекроза как наружные дигестивные свищи, кровотечения, парапанкреатические абсцессы являются, в основном, результатом позднего или неадекватного дренирования. При остром панкреатите необходима ранняя диагностика форм заболевания и его осложнений. Целесообразно использование комплексной консервативной терапии в сочетании с малоинвазивными методами хирургического лечения и индивидуальным подходом в выборе травматичных хирургических вмешательств.

Следует стремиться:

1. Не выполнять лапаротомий при стерильном панкреонекрозе без высокого внутрибрюшного давления и сформированных секвестров (до 14 суток заболевания).
2. Выполнять лапаротомии с целью секвестрэктомии при неэффективности функционно-дренажного способа лечения (как правило после 14 суток от начала заболевания).

Существуют протоколы диагностики и лечения острого панкреатита. С.Ф.Багненко с соавт.,предлагают протокол, доступный для исполнения в большинстве лечебных стационаров:

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ
(Протоколы диагностики и лечения)
МКБ-10 - К85

Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Краснорогов В.Б., Курыгин А.А., Синенченко Г.И., Сухарев В.Ф.,

Гринёв М.В., Лапшин В.Н., Вербицкий В.Г., Киселёв В.А., Кабанов М.Ю., Гольцов В.Р.

Характеристика острого панкреатита

Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита в ферментативной фазе:

I Первичный протокол диагностики и тактики при остром панкреатите

II Протокол лечения нетяжёлого острого панкреатита

III Протокол интенсивной терапии тяжёлого панкреатита

IV Протокол лапароскопической операции

Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита в реактивной фазе:

I Протокол диагностики и мониторинга перипанкреатического инфильтрата

II Протокол тактики лечения перипанкреатического инфильтрата

Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита в фазе гнойных осложнений:

I Протокол диагностики гнойных осложнений острого панкреатита

II Протокол лечения гнойных осложнений острого панкреатита

Острый панкреатит (ОП) характеризуется развитием отёка поджелудочной железы (отёчный панкреатит) или первично асептического панкреонекроза (деструктивный панкреатит) с последующей воспалительной реакцией.

Острый деструктивный панкреатит имеет фазовое течение, причём каждой его фазе соответствует определённая клиническая форма.

- **I фаза - ферментативная**, первые пять суток заболевания, в этот период происходит формирование панкреонекроза различной протяжённости, развитие эндотоксикоза (средняя длительность гиперферментемии составляет 5 суток), а у части пациентов полиорганной недостаточности и эндотоксинового шока. Максимальный срок формирования панкреонекроза составляет трое суток, после этого срока он в дальнейшем не прогрессирует. Однако при тяжёлом панкреатите период формирования панкреонекроза гораздо меньше (24-36 часов). Целесообразно выделять две клинические формы: тяжёлый и нетяжёлый ОП.
- **Тяжёлый острый панкреатит.** Частота встречаемости 5%, летальность - 50-60%. Морфологическим субстратом тяжёлого ОП является распространённый панкреонекроз (крупноочаговый и тотально-субтотальный), которому соответствует эндотоксикоз тяжёлой степени.
- **Нетяжёлый острый панкреатит.** Частота встречаемости 95%, летальность - 2-3%. Панкреонекроз при данной форме острого панкреатита либо не образуется (отёк поджелудочной железы), либо носит ограниченный характер и широко не распространяется (очаговый панкреонекроз - до 1,0 см). Нетяжёлый ОП сопровождается эндотоксикозом, выраженность которого не достигает тяжёлой степени.

II фаза - реактивная (2-я неделя заболевания), характеризуется реакцией организма на сформировавшиеся очаги некроза (как в поджелудочной железе, так и в парапанкреальной клетчатке). Клинической формой данной фазы является перипанкреатический инфильтрат.

III фаза - расплавления и секвестрации (начинается с 3-й недели заболевания, может длиться несколько месяцев). Секвестры в поджелудочной железе и в забрюшинной клетчатке начинают формироваться с 14-х суток от начала заболевания. Возможно два варианта течения этой фазы:

- **асептические расплавление и секвестрация** - стерильный панкреонекроз; характеризуется образованием постнекротических кист и свищей;
- **септические расплавление и секвестрация** - инфицированный панкреонекроз и некроз парапанкреальной клетчатки с дальнейшим развитием гнойных осложнений. Клинической формой данной фазы заболевания являются гнойно-некротический парапанкреатит и его собственные осложнения (гнойно-некротические затёки, абсцессы забрюшинного пространства и брюшной полости, гнойный оментобурсит, гнойный перитонит, аррозионные и желудочно-кишечные кровотечения, дигестивные свищи, сепсис и т.д.). Больных с диагнозом "острый панкреатит" по возможности следует направлять в многопрофильные стационары.

Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита в ферментативной фазе (первые пять суток заболевания)

I. Первичный протокол диагностики и тактики при остром панкреатите

Как правило, осуществляется в приёмном отделении или отделении экстренной помощи.

1) Основанием для установления диагноза острого панкреатита (после исключения другой хирургической патологии) является сочетание минимум двух из следующих выявленных признаков:

- а) типичная клиническая картина (интенсивные некупируемые спазмолитиками боли опоясывающего характера, неукротимая рвота, вздутие живота; употребление алкоголя, острой пищи или наличие ЖКБ в анамнезе и др.);
- б) УЗИ (увеличение размеров, снижение эхогенности, нечёткость контуров поджелудочной железы; наличие свободной жидкости в брюшной полости);
- в) лабораторные показатели (гиперамилаземия, гиперамилазурия);
- г) высокая активность амилазы ферментативного экссудата (в 2-3 раза превышающая активность амилазы крови), полученного при лапароцентезе;
- д) лапароскопические признаки острого панкреатита (см. протокол IV).

Методы а), б), в) являются обязательными при диагностике ОП, а г) и д) (лапароскопия и лапароцентез) - выполняются по показаниям (см. протокол IV).

2) Параллельно с диагностикой острого панкреатита необходимо определение тяжести заболевания (тяжёлый или нетяжёлый). Наиболее важно раннее выявление тяжёлого панкреатита, результаты лечения которого во многом обусловлены сроком его начала. Признаки, характерные для тяжёлого ОП, следующие:

- а) клинические:
 - перитонеальный синдром;
 - нестабильная гемодинамика - тахи- (>120 в 1мин) или брадикардия (<60 в 1мин);

снижение систолического АД ниже 100 мм.рт.ст.;

- олигурия (менее 250мл за последние 12 часов);

- энцефалопатия (заторможенность или возбуждение, делирий);

- наличие "кожных" симптомов (гиперемия лица, мраморность и др.);

б) общий анализ крови: - гемоглобин выше 150г/л;

- лейкоцитоз выше 14x109/л;

в) биохимический анализ крови:

- глюкоза выше 10 ммоль/л;

- мочевина выше 12 ммоль/л;

г) ЭКГ - ишемия миокарда или выраженные метаболические нарушения.

3) Наличие хотя бы двух признаков, перечисленных в п.2, позволяет диагностировать тяжёлый ОП, который подлежит направлению в отделение реанимации и интенсивной терапии. Остальным пациентам (нетяжёлый панкреатит) показана госпитализация в хирургическое отделение.

4) Интенсивный болевой синдром, не купируемый наркотическими анальгетиками, быстро прогрессирующая желтуха, отсутствие желчи в ДПК при ФГДС, признаки билиарной гипертензии по данным УЗИ свидетельствуют о наличии вклиниченного камня большого дуоденального сосочка (БДС). В этом случае пациент нуждается в срочном восстановлении пассажа желчи и панкреатического сока, оптимальным методом которого служит ЭПСТ. При вклиниченном камне БДС и при остром панкреатите ЭПСТ производится без ЭРХРГ.

5) Оптимальным видом лечения ОП в ферментативной фазе является интенсивная консервативная терапия.

II. Протокол лечения нетяжёлого острого панкреатита

1) Для лечения нетяжёлого панкреатита достаточно проведения базисного лечебного комплекса:

- голод;

- зондирование и аспирация желудочного содержимого;

- местная гипотермия (холод на живот);

- анальгетики;

- спазмолитики;

- инфузионная терапия в объёме 40 мл на 1 кг массы тела пациента с форсированием диуреза в течение 24-48 часов.

Базисную терапию целесообразно усиливать антисекреторной и антиферментной терапией (см. протокол III).

2) При отсутствии эффекта от проводимой базисной терапии (п.1) в течение 6 часов и наличии хотя бы одного из признаков тяжёлого панкреатита (протокол I п.2) следует констатировать тяжёлый панкреатит и перевести больного в отделение реанимации и интенсивной терапии и проводить лечение, соответствующее тяжёлому острому панкреатиту (протокол III).

III. Протокол интенсивной терапии тяжёлого панкреатита

Основной вид лечения - интенсивная консервативная терапия. Приведенный выше базисный лечебный комплекс при тяжёлом ОП является недостаточно эффективным и должен быть дополнен специализированным лечебным комплексом (см. ниже).

Эффективность последнего максимальна при раннем начале лечения (первые 12 часов от начала заболевания). Хирургическое вмешательство в виде лапаротомии показано лишь при развитии осложнений хирургического профиля, которые невозможно устраниить эндоскопическими методами (деструктивный холецистит, желудочно-кишечное кровотечение, острая кишечная непроходимость и др.).

Специализированное лечение.

- 1) Антисекреторная терапия (оптимальный срок - первые трое суток заболевания): - препарат выбора - сандостатин (октреотид) 100мкгх3р подкожно; - препараты резерва - квамател (40мгх2р в/в), 5-фторурацил (5% 5мл в/в).
- 2) Реологически активная терапия (гепарин, реополиглюкин, рефортан и др.).
- 3) Возмещение плазмопотери (коррекция водно-электролитных, белковых потерь и др.: в общей сложности не менее 40 мл соответствующих инфузионных средств на 1 кг массы тела; соотношение коллоидных и кристаллоидных растворов - 1:4).
- 4) Гистопротекция: - антиферментная терапия (контрикал-не менее 50 тыс. ед., гордокс-не менее 500тыс. ед. в/в; оптимальный срок - первые 5 суток заболевания); - антиоксидантная и антигипоксантная терапия.
- 5) Детоксикация: - при тяжёлом ОП показаны экстракорпоральные методы детоксикации, из которых наиболее эффективным является серийный лечебный плазмаферез (после восполнения ОЦК и при отсутствии эндотоксикнового шока) с последующей плазмозаменой (1-3 сеанса через 24-48 часов, средний объём плазмоэксфузии около 1л); каждый сеанс экстракорпоральной детоксикации (помимо непосредственного плазмафереза) должен сопровождаться регидратацией и коррекцией водно-солевого обмена в режиме форсированного диуреза; - процесс детоксикации при тяжёлом ОП может также достигаться путём эвакуации токсических экссудатов (перитонеального, а особенно, ретроперитонеального) при лапароскопическом (или с помощью лапароцентеза) дренировании брюшной полости и при лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки (см. стандарт IV).
- 6) Антибиотикотерапия широкого спектра действия (цефалоспорины III-IV поколений или фторхинолоны II-III поколений в сочетании с метронидазолом).

IV. Протокол лапароскопической операции

Лапароскопия показана:

- пациентам с перитонеальным синдромом, в том числе при наличии УЗ-признаков свободной жидкости в брюшной полости;
- при необходимости дифференцировки диагноза с другими заболеваниями органов брюшной полости.

Задачи лапароскопической операции могут быть диагностическими, прогностическими и лечебными. При невозможности проведения лапароскопии показан лапароцентез, который частично решает поставленные задачи.

Задачи лапароскопической операции:

- а). подтверждение диагноза острого панкреатита (и, соответственно, исключение других заболеваний брюшной полости, прежде всего острой хирургической патологии - мезентериального тромбоза и др.); к признакам ОП относятся: - наличие отёка корня брыжейки поперечной ободочной кишки; - наличие выпота с высокой активностью амилазы (в 2-3 раза превышающей активность амилазы крови); - наличие стеатонекрозов;

б). выявление признаков тяжёлого панкреатита: - геморрагический характер ферментативного выпота (розовый, малиновый, вишнёвый, коричневый); - распространённые очаги стеатонекрозов; - обширное геморрагическое пропитывание забрюшинной клетчатки, выходящее за пределы зоны поджелудочной железы;
Верификация серозного ("стекловидного") отёка в первые часы заболевания (особенно на фоне тяжёлого общего состояния пациента) не исключает наличие тяжёлого панкреатита, так как при лапароскопии в ранние сроки признаки тяжёлого панкреатита могут не выявляться, т.е. заболевание в дальнейшем может прогрессировать.

в). лечебные задачи:

- удаление перитонеального экссудата и дренирование брюшной полости;
- лапароскопическая декомпрессия забрюшинной клетчатки (показана в случаях распространения геморрагического пропитывания на забрюшинную клетчатку вдоль восходящей и нисходящей ободочных кишок в зонах максимального поражения);
- холецистостомия показана при наличии прогрессирующей билиарной гипертензии с гипербилирубинемией более 100 мкмоль/л и не ранее чем через 24 часа от начала интенсивной терапии;
- при сочетании острого панкреатита с деструктивным холециститом показана в дополнение к перечисленным мероприятиям холецистэктомия с дренированием холедоха;

Лапароскопия противопоказана при:

- нестабильной гемодинамике (эндотоксиновом шоке);**
- после множественных операций на брюшной полости (выраженном рубцовом процессе передней брюшной стенки и гигантских вентральных грыжах).**

Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита в реактивной фазе

I. Протокол диагностики и мониторинга перипанкреатического инфильтрата

Реактивная (промежуточная) фаза занимает вторую неделю заболевания и характеризуется наступлением периода асептической воспалительной реакции на очаги некроза в поджелудочной железе и парапанкреальной клетчатке, которая клинически выражается перипанкреатическим инфильтратом (местный компонент) и резорбтивной лихорадкой (системный компонент воспаления). Перипанкреатический инфильтрат (ПИ) и резорбтивная лихорадка являются закономерными признаками реактивной фазы деструктивного (тяжёлого или среднетяжёлого) панкреатита, тогда как при отёчном (лёгком) панкреатите эти признаки не выявляются.

1. Помимо клинических признаков (перипанкреатический инфильтрат и лихорадка) реактивная фаза ОДП характеризуется:

- 1.1 лабораторными показателями синдрома системной воспалительной реакции (ССВР): лейкоцитозом со сдвигом влево, лимфопенией, увеличенной СОЭ, повышением концентрации фибриногена, С-реактивного белка и др.;
- 1.2 УЗ-признаками ПИ (сохраняющееся увеличение размеров поджелудочной железы, нечёткость её контуров и появление жидкости в парапанкреальной клетчатке).

2. Мониторинг перипанкреатического инфильтрата заключается в динамическом исследовании клинико-лабораторных показателей и данных повторных УЗИ (не менее 2 исследований на второй неделе заболевания).

3. В конце второй недели заболевания целесообразна компьютерная томография зоны

поджелудочной железы, так как к этому сроку у подавляющего большинства пациентов наблюдается один из трёх возможных исходов реактивной фазы:

- 3.1 Рассасывание, при котором наблюдается редукция местных и общих проявлений острой воспалительной реакции.
- 3.2 Асептическая секвестрация панкреонекроза с исходом в кисту поджелудочной железы: сохранение размеров ПИ при нормализации самочувствия и стихании синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) на фоне сохраняющейся гиперамилаземии.
- 3.3 Септическая секвестрация (развитие гнойных осложнений).

II. Протокол тактики лечения перипанкреатического инфильтрата

У подавляющего большинства пациентов лечение острого панкреатита в реактивной фазе является консервативным. Лапаротомия на второй неделе ОДП выполняется только при осложнениях хирургического профиля (деструктивный холецистит, желудочно-кишечное кровотечение, острая кишечная непроходимость и др.), которые невозможно устраниить эндоскопическими методами.

Состав лечебного комплекса:

1. Продолжение базисной инфузионно-трансфузационной терапии, направленной на восполнение водно-электролитных, энергетических и белковых потерь по показаниям.
2. Лечебное питание (стол ? 5 при среднетяжёлом ОП) или энтеральная нутриционная поддержка (тяжёлый ОП).
3. Системная антибиотикотерапия (цефалоспорины III-IV поколений или фторхинолоны II-III поколений в сочетании с метронидазолом, препараты резерва - карбапенемы).
4. Иммуномодуляция (два подкожных или внутривенных введения ронколейкина по 250 000 ЕД (при массе тела менее 70 кг) - 500 000 ЕД (при массе тела более 70 кг) с интервалом в 2-3 дня);

Протоколы диагностики и лечения

острого панкреатита в фазе гнойных осложнений

I. Протокол диагностики гнойных осложнений острого панкреатита

Клинической формой острого деструктивного панкреатита в фазе септического расплавления и секвестрации (третья неделя от начала заболевания и более) является инфицированный панкреонекроз (ИП) и гнойно-некротический парапанкреатит (ГНПП) различной степени распространённости.

Критерии ИП и ГНПП:

1. Клинико-лабораторные проявления гнойного очага:
 - 1.1 Прогрессирование клинико-лабораторных показателей острого воспаления на третьей неделе ОДП.
 - 1.2 Островоспалительные маркеры (повышение фибриногена в 2 раза и более, высокие С-реактивный белок, прекальцитонин и др.).
 2. КТ, УЗИ (нарастание в процессе наблюдения жидкостных образований, выявление девитализированных тканей и/или наличие пузырьков газа).
 3. Положительные результаты бактериоскопии и бакпосева аспириата, полученного при тонкоигольной пункции. Решение о наличии у пациентов ГНПП принимается на основании лабораторно-клинического минимума (п. 1.1). Остальные признаки являются дополнительными.

II. Протокол лечения гнойных осложнений острого панкреатита

1. При гнойных осложнениях ОДП показано хирургическое вмешательство, целью которого является санация поражённой забрюшинной клетчатки. Объект оперативного вмешательства - гнойно-некротический парапанкреатит и/или инфицированный панкреонекроз. Вмешательство включает раскрытие, санацию и дренирование поражённой забрюшинной клетчатки. Основным методом санации гнойно-некротических очагов является некрсеквестрэктомия, которая может быть как одномоментной, так и многоэтапной, и достигается как традиционными, так и миниинвазивными методами.
2. В послеоперационном периоде показана комплексная терапия:
 - 2.1 Энтеральная нутриционная поддержка (через зонд, заведенный в тонкую кишку за связку Трейца).
 - 2.2 Системная антибиотикотерапия по показаниям (выбор антибактериального препарата зависит от чувствительности выделенных микроорганизмов) в сочетании с профилактикой дисбактериоза и других осложнений.
 - 2.3 Иммунокоррекция, варианты которой определяются индивидуально в зависимости от клинико-лабораторных показателей:
 - при тяжёлом сепсисе и, особенно при угрозе септического шока,
 - заместительная терапия иммуноглобулинами для внутривенного введения в сочетании с применением гормонов;
 - при стойком и выраженному ССВР - антицитокиновая терапия (ингибиторы протеаз, эфферентные процедуры);
 - при низком абсолютном числе лимфоцитов периферической крови (рассчитывается по формуле: абсолютное число лейкоцитов x процентное содержание в лейкоцитарной формуле лимфоцитов / 100%) - цитокиновая терапия ронколейкином в дозе 250 000 - 1 000 000 ЕД до восстановления показателя (в среднем 2-5 введений)

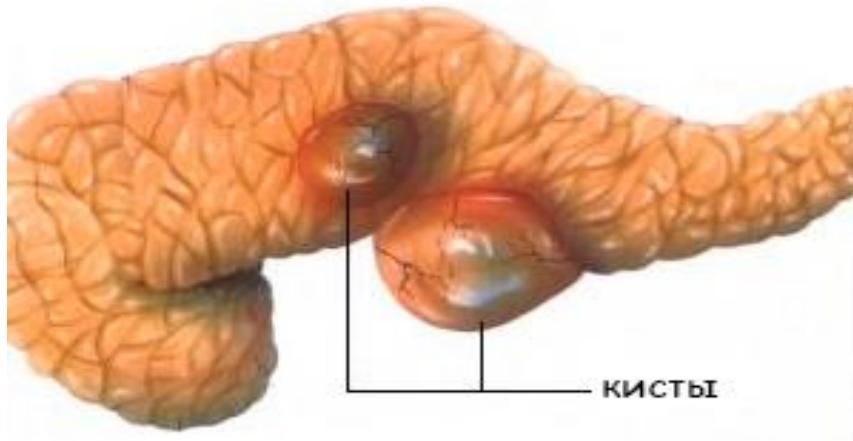
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЛОЖНОЙ КИСТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ложная киста поджелудочной железы - это парапанкреатическое скопление жидкости (панкреатический сок, экссудат), некротических тканей. Она не имеет истинной капсулы и эпителиальной выстилки, её стенками являются прилежащие органы и ткани. Кисты могут сообщаться с панкреатическими протоками, в 10% кистозные образования являются кистозными опухолями - цистаденомой или цистаденокарциномой. И о кистозной опухоли необходимо думать, если появлению псевдокисты не предшествовал приступ острого панкреатита. В большинстве случаев кисты являются исходом очагового панкреонекроза, их появлению предшествует клиника острого панкреатита, диагностируются при УЗИ, МСКТ или МРТ. Согласно резолюции конгресса, посвященного проблемам острого панкреатита в Атланте (1992) наиболее частым осложнением острого деструктивного панкреатита являются ложные кисты поджелудочной железы, развивающиеся у 11-60% пациентов, летальность при которых составляет до 12%, а при осложненном течении кист достигает 50-60% (Данилов М. В.,

2002; Савельев В.С., 2008; Martinez-Torres H., 2009).

Вопрос выбора способа малоинвазивной хирургической помощи при острых постнекротических кистах поджелудочной железы (ОПНК), является дискутабельным.

Для ложных кист характерны осложнения: инфицирование, кровотечение в кисту и перфорация. Возможно опорожнение кисты в желудок, кишечник.



Острые постнекротические кисты (ОПНК) формируются в конце первой фазы стерильного панкреонекроза, спонтанный лизис кист (без применения хирургических способов лечения) возможен лишь в небольшом проценте случаев при размерах полости кисты 50 мм и менее, спонтанная резорбция ОПНК больших размеров по мнению ряда авторов невозможна (Лукин А.Ю, 2000; Шабунин А.В., 1999, 2009). Наличие своеобразного эндотоксинового депо в виде ОПНК в забрюшинном пространстве предопределяет возможные осложнения в виде развития эндотоксинового шока, инфицирования, аррозивного кровотечения в полость ОПНК и риск подобного рода осложнений тем выше, чем больших размеров ОПНК (Савельев В.С., 2008). Поэтому при размерах жидкостного образования более 50мм необходимо после его выявления использовать функциональный, функционно-дренажный или дренажный способ лечения. Пункционный способ лечения оправдан при диаметре псевдокисты 50 - 70 мм, а при его неэффективности кисту дренировать. При больших её размерах (80мм и более) целесообразно сразу в просвет кисты устанавливать дренажную трубку под контролем УЗИ. Большие размеры солитарных стерильных постнекротических кист говорят о вероятной связи последней с панкреатическими протоками. Применение дренирующего способа лечения в этом случае сокращает сроки пребывания в стационаре, количество специфических осложнений и летальных исходов (Пельц В.А., 2011). Раннее применение дренажного способа лечения стерильных постнекротических

кист сокращает время нормализации клинико-лабораторных показателей эндогенной интоксикации и сроки уменьшения кисты до её «консервативного» размера (Пельц В.А., Подолужный В.И., 2011).

Если МСКТ, МРТ и УЗИ хорошо дифференцируют жидкостные образования от инфильтративно изменённых тканей, то признаки инфицирования необходимо выявлять с использованием метода бактериоскопии пунктата кист и его посева на питательные среды. Выявление инфицирования принципиально важно для изменения лечебной тактики. При инфицировании кист возможна установка дополнительных дренажей с организацией промывной системы. При сохранении интоксикации показана лапаротомия и секвестрэктомия до появления аррозивных кровотечений и дигестивных свищей. Цитологическое исследование содержимого кист необходимо для исключения кистозной опухоли.

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ПОСЛЕ РЕНТГЕНЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА БОЛЬШОМ ДУОДЕНАЛЬНОМ СОСОЧКЕ

Исследования, посвященные изучению премедикации ЭРХПГ у больных с осложненной формой ЖКБ, в русскоязычной литературе практически отсутствуют. В работах зарубежных авторов (Zheng M., 2008; Wong L.L., 2014; Dumonceau J. M., 2010) указывается, что использование для премедикации рентгенэндоскопических вмешательств на БДС препаратов, влияющих на сократимость сфинктера Одди, противовоспалительных препаратов, ингибиторов панкреатической секреции и ингибиторов протеаз позволяет уменьшить частоту развития острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита и транзиторной гиперамилаземии. В доступных литературных источниках практически отсутствуют данные о применении нейролепанальгезии в схеме медикаментозной подготовки больных к проведению ЭРХПГ.

ЭРХПГ в диагностике и лечении патологии панкреатобилиарной области

Желчнокаменная болезнь — одно из распространенных заболеваний органов пищеварения, частота возникновения которого увеличивается с возрастом людей, особенно у женщин. Для этого заболевания характерно образование камней в желчном пузыре и реже в желчных протоках [12].

Число больных ЖКБ за каждые 10 лет увеличивается в 2 раза. ЖКБ страдает около 10% населения в мире [3, 4, 22]. При этом у 70 – 80% людей конкременты желчного пузыря не вызывают какой-либо симптоматики, то есть являются бессимптомными [12]. С возрастом это заболевание встречается чаще: в 70 – 74 года она наблюдается у 17,5% мужчин и 27,7% женщин. При этом у 8 – 18% отмечается холедохолитиаз, в ряде случаев осложненный механической желтухой. Запоздалое разрешение механической желтухи приводит к нарастанию осложнений и летальности в геометрической прогрессии [3, 17, 39]. Число развивающихся осложнений и летальность в 4 раза выше, чем в тех случаях, когда механическая желтуха ликвидирована своевременно [34, 39].

Широкая распространенность и сохраняющаяся тенденция к росту позволяют отнести ЖКБ в разряд заболеваний, имеющих не только медицинское, но и важное социально-экономическое значение [2, 15, 37].

Несмотря на сравнительно быстрое развитие технологий оперативных вмешательств, внедрение новейших методов лечения, профилактики и диагностики заболеваний, число больных с этой нозологической патологией не уменьшается, а скорее увеличивается. Лечение пациентов с ЖКБ стало рутинным занятием в хирургических стационарах. В настоящее время операции по поводу ЖКБ по частоте стоят на третьем месте после грыжесечений и аппендэктомий. В этих условиях общехирургические стационары вплотную столкнулись с проблемой осложнений ЖКБ, в частности с холедохолитиазом и стенозом БДС [27, 39].

Частота обнаружения камней во внепечёночных желчных протоках у пациентов с ЖКБ увеличивается с возрастом и давностью заболевания. У пациентов моложе 60 лет камни общего желчного протока встречаются в 8-15% случаев, в то время как у больных старше 60 лет частота холедохолитиаза достигает 30-60% [1, 7, 12, 13, 16, 17, 31, 45, 59, 60, 67, 72, 161, 212]. Стенозы выходного отдела ОЖП встречаются в 0,7-35,6% случаях от общего числа больных с патологией билиарного тракта [4, 23]. Частота выявления конкрементов в ОЖП у больных, ранее оперированных по поводу ЖКБ, составляет 19% [10, 22, 31]. У части больных холедохолитиаз протекает бессимптомно. Однако у 25 – 50% больных с холедохолитиазом развиваются серьезные осложнения (холангит, калькулезный панкреатит, механическая желтуха) [8, 26, 40, 45, 68], при этом с холедохолитиазом связано 40% случаев ОП [12, 40, 67, 80]. Хирургические операции при холедохолитиазе, особенно выполняемые в экстренном порядке у больных

пожилого возраста, в 41-55% случаев сопровождаются осложнениями, а летальность достигает 15-35,3% [7, 21, 33, 35, 50, 56, 69, 115, 244].

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография — одна из наиболее информативных и часто востребованных методов для выявления патологии билиарного тракта [9, 13, 32, 54, 61, 163, 164, 190, 194]. Диагностическая ценность ЭРХПГ в диагностике органической патологии желчных протоков составляет 79 – 98% [9, 32, 39, 58]. Основной принцип ретроградного эндоскопического лечения состоит в воздействии (папиллосфинктеротомия, баллонная дилатация) на сфинктер Одди таким образом, чтобы камни могли самостоятельно отойти в двенадцатиперстную кишку или их можно было извлечь катетером типа Фогарти или корзинкой Дормиа [28, 52]. В настоящее время эндоскопическая папиллосфинктеротомия является ведущим методом лечения холедохолитиаза [14, 17, 45, 130]. По данным разных авторов полный эффект (эндоскопическая санация ОЖП) достигается в 84,8-91,7% случаев [38, 39, 64, 93].

Осложнения после проведения ЭРХПГ

Существенным недостатком метода являются побочные эффекты и различные осложнения (ОП, кровотечения, ретродуоденальная перфорация (РДП), холангит, острый холецистит и др.) [3, 53]. Как правило, наибольшее число осложнений связано с выполнением ЭПСТ. Данные последнего десятилетия показали, что общее количество ранних осложнений эндоскопической папиллосфинктеротомии составляет 0,8 - 20 % с летальностью в 1,5-2 % [2, 5, 20, 36, 38, 65, 71, 73, 129, 157, 158, 171, 229]. Также следует упомянуть малоинформативность метода при рентгенонегативных камнях и конкрементах внепечёночных желчевыводящих путей менее 5 мм.; частота ложноотрицательных результатов в таких случаях достигает 1 – 15% [30].

В 1991 г. экспертами США был предложен вариант консенсусного заключения в отношении определения характера и тяжести осложнений, связанных с ЭРХПГ [42, 65, 81, 106, 129] (таблица 1).

В 2007 году A.Andriulli и соавт. [152] проведено исследование данных MEDLINE за 1977-2006 гг., касавшихся пациентов перенесших ЭРХПГ; изучены данные 21 исследования, результаты лечения 16855 больных. Частота развития ОП после проведённого исследования при этом составила 3,47% от всех больных перенесших ЭРХПГ (585 пациентов). В 1,44% случаев (242 больных) зафиксировано развитие острого холецистита или холангита.

Таблица 1. □ Осложнения после ЭРХПГ

Осложнение	Степень выраженности		
	легкая	умеренная	выраженная
Панкреатит	Клинические проявления панкреатита, повышение уровня амилазы более чем в 3 раза по сравнению с нормой в течение свыше 24 ч после процедуры, требующие наблюдения до 2-3 дней	Панкреатит, требующий госпитализации на срок до 4–10 дней	Госпитализация более 10 дней или геморрагический панкреатит, флегмона, псевдокиста, или необходимость операции
Кровотечение	Клинические признаки кровотечения, снижение Нв менее чем на 3 г/л без необходимости гемотрансфузии	Необходимость трансфузии не более 4 порций, без ангиографических или хирургических вмешательств	Необходимость трансфузии 5 и более порций или ангиографического или хирургического вмешательства
Перфорация	Возможный или очень незначительный затек жидкости или контраста, рассасывающийся в течение менее 3 дней	Перфорация, определенная по любым признакам и требующая лечения от 4 до 10 дней	Лечение на протяжении более 10 дней или необходимость операции
Инфекция (холангит)	Лихорадка более 38 °С в течение 24–48 ч после манипуляции	Фебрильная или септическая лихорадка, необходимость лечения более 3 дней или лапароскопического вмешательства	Септический шок или необходимость проведения хирургического вмешательства

Кровотечения произошли у 226 пациентов (1,34%). У 101 больного (0,6% от общего числа перенесших ЭРХПГ) исследование осложнилось дуоденальной или билиарной перфорацией. Сердечно-легочные и прочие осложнения развились у 173 больных (1,33% от общего числа пациентов), в 9 случаях со смертельным исходом (0,07%). В таблице 2 отражены полученные данные.

Таблица 2.□ Частота развития осложнений после ЭРХПГ

Осложнение	Степень выраженности			Летальный исход
	лёгкая	средняя	тяжелая	
Острый панкреатит	262 (44,8%)	256 (43,8%)	67 (11,4%)	18 (3,08%)
Кровотечение	-	160 (70,8%)	66 (29,2%)	8 (3,54%)
Острый холангит/холецистит	194 (80,2%)	-	48 (19,8%)	19 (7,85%)
Дуоденальная/билиарная перфорация	-	-	101 (100%)	10 (9,9%)

Кровотечение. По данным отечественных и зарубежных авторов частота развития кровотечения из папиллотомической раны составляет от 0,6 до 14,5 % случаев, летальность достигает 0,03% [17, 55]. Кровотечение, имеющее место в ходе проведения оперативного вмешательства на БДС, не следует расценивать как осложнение [139]. Кровотечение после ЭПСТ развивается вследствие быстрого рассечения тканей или рассечения БДС и терминального отдела холедоха в неправильном направлении. Это осложнение проявляется либо сразу после оперативного вмешательства на БДС, либо в течение 2 недель после операции [73, 93, 104, 138, 158, 227, 228, 229, 252]. Большинство кровотечений после ЭПСТ останавливается самостоятельно [55].

Риск кровотечения увеличивается:

- при атипичной папиллотомии;

- при наличии парапапиллярных дивертикулов и аберрантных веточек а. *pancreaticoduodenalis*;
- при назобилиарном дренировании и эндопротезировании;
- при выполнении вмешательства на фоне коагулопатии, обусловленной применением лекарственных препаратов или сопутствующими заболеваниями (тромбоцитопения, гемофилия, заболевания печени, механическая желтуха, применение экстракорпоральных методов детоксикации);
- при сопутствующей экстракции конкрементов;
- при недостаточном опыте врача.

Б. С. Брискин и соавт. [51] связывают кровотечение после эндоскопической папиллотомии с длиной папиллотомной раны, которая не должна превышать 1,5–2,5 см. Субстратом для их возникновения в этом случае служат ветви общей печеночной и панкреатодуоденальных верхней и нижней артерий, которые образуют сплетения с большим количеством анастомозов в пространстве между ОЖП и стенкой двенадцатиперстной кишки. В интрамуральной части ОЖП описывают «а. superior» ампулы фотерова сосочка, которая встречается в 1 % наблюдений. Её повреждение при папиллотомии приводит к обильным кровотечениям.

Клиническая картина включает в себя классические симптомы желудочно-кишечного кровотечения: рвота «кофейной гущей», мелена, снижение артериального давления, тахикардия, снижение уровня гемоглобина и эритроцитов крови [65].

Ретродуоденальная перфорация. Перфорация относится к одному из редких (0,3–2,1%) и наиболее тяжелых осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств, при котором летальность достигает 0,1–18% [55, 95, 100, 103, 159, 228, 230, 231, 235, 236]. РДП наблюдается при продолжении разреза за важный анатомический ориентир — первую поперечную складку, а также в том случае, когда более 2/3 режущей струны папиллотома находится в просвете холедоха, особенно в момент диатермокоагуляции верхней трети продольной складки.

Оценить факторы риска развития РДП затруднительно в связи с редкостью данного вида осложнения ЭРХПГ [139, 159]. Риск развития РДП выше у больных со стенозом БДС, дисфункцией сфинктера Одди, с оперированным по Бильрот-II желудком, при наличии юкстапапиллярных дивертикулов, выполнении надсекающей папиллотомии торцевым электродом. Риск РДП возрастает с увеличением возраста больного и продолжительности самого вмешательства [105, 132, 175]. Перфорация

кишки может возникнуть не только при ЭПСТ, но и при использовании проводников и корзин Дормиа. Кроме РДП при выполнении эндоскопических транспапиллярных вмешательств возможно повреждение стенки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также желчных протоков и протока поджелудочной железы. Как правило (в 78—90% случаев), развитие перфорации предполагают или диагностируют непосредственно в процессе выполнения вмешательства [93, 121, 227, 228, 229, 256]. При развитии РДП выявляют ретропневмоперитонеум, иногда с распространенной эмфиземой средостения и подкожной клетчатки, а при сообщении с брюшной полостью — пневмоперитонеум; затекание контрастного вещества в забрюшинное пространство; болевой синдром, повышение температуры тела более 38°C. Позднее может развиваться клиническая картина забрюшинной флегмоны, иногда сепсиса. Для диагностики осложнения применяют рентгеноскопию, иногда с контрастированием двенадцатиперстной кишки водорастворимым контрастом, ультразвуковое исследование (УЗИ) и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости.

Холангит. Развитие послеоперационных инфекционных осложнений (холангита, сепсиса) связано с несколькими факторами. Чаще всего к прогрессированию воспалительного процесса приводят неполная санация желчных протоков (несоответствующая ЭПСТ, оставленные без дренирования конкременты в холедохе, не дренированные структуры и опухоли протоков, а также кисты поджелудочной железы), проведение вмешательства на фоне механической желтухи. Риск развития инфекции увеличивается при неправильной обработке эндоскопов и инструментов. Частота развития такого осложнения составляет 1-3%, причем клинические проявления холангита развиваются в течение первых 24 ч после вмешательства, а чаще всего через 4—6 ч [55, 104, 112, 138, 158, 165, 175].

Острый холецистит. Развитие острого холецистита после транспапиллярных вмешательств провоцируется ускорением пассажа желчи и перемещением конкрементов в желчном пузыре, что приводит к окклюзии его шейки и развитию обтурационного холецистита в 0,5–33,0% случаев как сразу после операции, так и в течение 5–15 лет после нее; причем у 38% таких больных возникает необходимость в экстренной операции. Другим фактором риска развития острого холецистита считается введение контраста в желчный пузырь в ходе исследования. Приведенные факты стали основанием для выполнения холецистэктомии в ранние сроки (через 2–3 сут)

после эндоскопического транспапиллярного вмешательства с целью окончательной санации желчевыводящей системы [100, 103, 104, 121, 171].

Острый панкреатит

Среди всех возможных осложнений ЭРХПГ наиболее часто отмечено возникновение ОП, частота развития которого может достигать 39% и более, а эффективные меры его профилактики не разработаны и до настоящего времени [9, 17, 29, 45, 49, 66, 81, 110, 148, 153, 167, 180, 236, 237, 247]. Подобная вариабельность объясняется разностью определения острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, используемых исследователями; при этом в наиболее крупных проспективных исследованиях отмечено развитие панкреатита в 1-9% случаев [81, 82, 170, 204, 236, 264, 267].

Высокая частота развития ОП после ЭРХПГ, а также отсутствие эффективных методов профилактики его развития определяет высокую актуальность изучения факторов риска и разработки новых подходов, повышающих безопасность и эффективность методов эндоскопического лечения доброкачественных заболеваний билиарного тракта [20].

Определение. Определение понятия ОП, развивающегося после проведения ЭРХПГ, до сих пор остаётся дискутабельным из-за различия используемых параметров и критериев. Длительность болевого синдрома (характерного для ОП), а также амплитуда и длительность повышения уровня амилазы сыворотки крови являются ключевыми моментами в определении и градации степени реакции поджелудочной железы в ответ на проводимое исследование [167].

Острый ЭРХПГ-индуцированный панкреатит — это ОП развивающийся в течение 24 часов после ЭРХПГ и сопровождающийся повышением уровня α -амилазы сыворотки крови в 3 и более раз по сравнению с верхним уровнем этого показателя в норме [170].

Следует отметить, что стандартизованных временных промежутков исследования крови с целью изучения уровня ферментов поджелудочной железы после ЭРХПГ в настоящее время не существует [209]. Болевой абдоминальный синдром, развивающийся после проведения ЭРХПГ, не всегда связан с развитием ОП. Bretthauer M. и соавт. объясняют это инсуффляцией воздуха во время процедуры; в то же время продемонстрировано уменьшение болей в животе при использовании диоксида углерода (вместо воздуха) в ходе вмешательства [92].

Патогенез. Единой патогенетической концепции ЭРХПГ-индуцированного панкреатита нет [208, 255, 266]. Предложено несколько механизмов его развития, в том числе гидростатический, химический/аллергический, ферментативный, инфекционный, термический,

механический [170, 185, 189, 203, 242]. Повреждение папиллы и устья панкреатического протока (механический фактор) приводит к отёку в данной области и, соответственно, к нарушению оттока панкреатического сока. Термическое повреждение паренхимы поджелудочной железы возможно в процессе проведения паиллосфинктеротомии. Гидростатическое и химическое повреждение железы возможно в процессе введения контраста в Вирсунгов проток с избыточным повышением давления в нём. Инфекционный механизм подразумевает развитие ОП на фоне использования эндоскопа контаминированного микробной флорой. Вне зависимости от провоцирующего фактора, начальное повреждение поджелудочной железы в конечном счёте ведёт к преждевременной активизации протеолитических ферментов и её самоперевариванию, с последующей клинической манифестацией ОП [85]; развитие ОП в ответ на повреждение отмечается, как правило, в течение 2-12 часов после ЭРХПГ [81]. В соответствии с этим, проводимые профилактические мероприятия сфокусированы на одном или нескольких механизмах [208]; они включают в себя предупреждение нарушения оттока из панкреатического протока, прерывание воспаления, уменьшение спазма сфинктера Одди и ограничение панкреатической секреции [186]. Наиболее широко используется (но не имеет значимых доказательств) механическая теория, основой которой является канюляционная травма папиллы, что приводит к спазму сфинктера Одди и/или отёку БДС и, соответственно, создаёт помеху оттоку панкреатического сока [94, 179]. Вне зависимости от причины возникновения реактивного панкреатита патогенез заболевания схож с патогенезом развития ОП другой этиологии [160, 210].

Лабораторная диагностика. Асимптоматическая ТГ (повышение уровня α -амилазы сыворотки крови не сопровождающееся клиническими проявлениями ОП) регистрируется у 25-75% пациентов, перенесших ЭРХПГ, и это не расценивается клинически значимым признаком [81, 104, 120, 202, 203, 254]. При отсутствии клиники ОП, максимальный уровень повышения амилазы сыворотки крови регистрируется через 1,5-4 часа после исследования с последующей нормализацией в течение 24-48 часов [81, 176, 249]. На основании изучения уровня амилазы сыворотки крови Thomas P.R. и Sengupta S. был предложен алгоритм по наблюдению за больными после проведения вмешательства: если через 4 часа после проведения ЭРХПГ амилаземия превышала верхнюю границу нормы в 1,5 и менее раз, то больного можно выписать на амбулаторное наблюдение; при показателе превышающем норматив в 3 и более раз пациента необходимо направить в

стационар. В случае если амилаземия находится в пределах от 1,5 до 3 норм, тактику целесообразно определять индивидуально, основываясь на клинических данных, наличии факторов риска [81, 257]. Также представляет интерес работа Kei Ito и соавт., исследовавших частоту развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита в зависимости от уровня амилазы сыворотки крови, исследуемого через 3 часа после проведения вмешательства: ОП статистически достоверно развивался в 1%, 5%, 20%, 31% и 39% случаев при амилаземии превышающей верхний уровень нормы в 1-2, 2-3, 3-5, 5-10 и более 10 раз соответственно [226].

Определение уровня липазы сыворотки крови через 4 часа после ЭРХПГ является более чувствительным методом лабораторной диагностики острого панкреатита, чем уровень амилазы сыворотки крови [81, 187].

Факторы риска развития острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита

В течение последних 2 десятилетий целью множества научных исследований являлось определение возможных факторов риска развития ОП у пациентов, перенесших ЭРХПГ [63, 81, 102, 117, 159, 170, 253]. На основании данных, полученных A. Andriulli, E. Masci, P. A. Testoni и C. L. Cheng [152, 232, 233, 235] выделены факторы, связанные с особенностями больного (patient-related factors), факторы, связанные с проводимой процедурой (procedure-related factors) и с исполнителем вмешательства [242].

Факторы, связанные с особенностями больного.

К первой группе относятся:

- женский пол,
- подозрение на дисфункцию сфинктера Одди,
- ЭРХПГ-индуцированный панкреатит в анамнезе,
- отсутствие хронического панкреатита,
- молодой возраст (менее 60 лет),
- нормальный уровень билирубина (на период выполнения ЭРХПГ).

Дисфункция сфинктера Одди, чаще всего выявляемая у женщин перенесших холецистэктомию, расценивается как высокий риск возможности развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита вне зависимости от объема выполненного вмешательства (диагностический, лечебный или манометрия сфинктера Одди); частота ЭРХПГ-индуцированного панкреатита колеблется от 10 до 30% и причина столь высокой частоты его развития остается неизвестной [11, 81, 84, 143]. В связи с тем, что наличие дисфункции Одди

выявляется чаще всего у женщин, отношение к женскому полу является значимым риском развития панкреатита [236].

Возможной причиной более частого развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита у пациентов молодого возраста указывается отсутствие атрофии поджелудочной железы, присущей пожилым пациентам. По этой же причине, а также в связи со снижением энзиматической активности, частота развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита у пациентов с хроническим панкреатитом меньше [236].

К пациентам высокого риска развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита относятся больные с дисфункцией сфинктера Одди (или подозрением на него) вне зависимости от объёма вмешательства (диагностическое или лечебное), проведение которого сопровождалось трудностями канюляции БДС, применением атипичных методов папиллотомии, проведением эндоскопической баллонной дилатации папиллы или перенесшие в анамнезе панкреатит после ЭРХПГ [189, 209].

Факторы, связанные с проводимой процедурой. Во вторую группу выделены:

- наличие затруднений при канюляции БДС,
- папиллосфинктеротомия с предварительным рассечением устья БДС (precut sphincterotomy),
- введение контраста в панкреатический проток,
- баллонная дилатация неизменённого сфинктера Одди,
- рассечение сфинктера устья вирсунгова протока,
- рассечение малого дуоденального сосочка.

По данным M.L.Freeman частота развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита зависит от количества инъекций контраста в вирсунгов проток. Панкреатит развивается у 2.5% пациентов перенесших ЭРХПГ в случае, если введения контраста в вирсунгов проток не произошло, у 7.1% больных при однократной инъекции контраста, у 10.5% в случае двухкратного контрастирования вирсунгова протока, у 11.0% пациентов после 3-х кратного контрастирования главного панкреатического протока и у 8.2% больных при 4 и более инъекциях контраста [236].

Частота развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита связана со степенью контрастирования вирсунгова протока [81]. По данным Cheon Y.K. и соавт., исследовавших результаты обследования 14331 пациентов, заполнение контрастом вирсунгова протока до уровня головки, тела и хвоста поджелудочной железы осложнялось развитием ОП в 3.6%, 4.5% и 8.6%

случаев соответственно; при отсутствии контрастирования вирсунгова протока ОП развивался в 0,8% случаев ($P < 0.001$) [144].

Мультицентровое рандомизированное исследование, проведённое J. A. Disario и соавт, выявило более высокую общую частоту осложнений (в т.ч. и панкреатита) в группе больных, перенесших баллонную дилатацию сфинктера Одди по сравнению с пациентами, перенесшими папиллосфинктеротомию (15.4% против 0.8%; $P < 0.001$). Помимо этого, в первой группе отмечено 2 смертельных исхода у пациентов, вмешательство у которых осложнилось панкреатитом [127]. Такие же данные получили T. H. Baron и G. C. Harewood, проведя мета-анализ 8 проспективных рандомизированных исследований; частота панкреатита в группе больных после баллонной дилатации сфинктера Одди составила 7,4%, в группе пациентов после папиллосфинктеротомии — 4.3% ($P = 0.05$) [81, 86]. Weinberg B.M и соавт. анализировали результаты исследования 1768 пациентов перенесших эндоскопическую папиллотомию или баллонную дилатацию сфинктера Одди и пришли к выводу, что проведение баллонной дилатации связано с большим риском развития ОП; однако данный вид вмешательства имеет клиническую значимость, так как связан с меньшим риском кровотечения и может применяться у пациентов с коагулопатией [265]. В некоторых исследованиях указано, что баллонная дилатация может быть успешно использована после сфинктеротомии с целью экстракции конкрементов и это не приводит к увеличению частоты панкреатита [131, 177].

Папиллосфинктеротомия с предварительным рассечением устья БДС — дискутабельный фактор риска [81, 231], так как данный доступ в ОЖП применяется, как правило, после множества безуспешных попыток канюляции БДС, а это ведёт к развитию отёка в данной области и, соответственно, к нарушению оттока панкреатического сока и ОП. Общая частота осложнений, возникающих при использовании атипичного доступа в ОЖП достигает 24,3%, при этом панкреатит развивается в 3,6% случаев [166]. V. Cennamo и соавт., проведя мета-анализ 6 рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрировали, что раннее применение атипичного доступа в холедох снижает частоту развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита по сравнению со стандартной канюляцией (2.5% и 5.3% соответственно) [90].

Факторы, связанные с эндоскопистом. Такой фактор как опыт эндоскописта является дискутабельным; ряд авторов выделяют данный фактор как существенный [170, 203, 235], и утверждают, что наилучшие

результаты получают эндоскописты, выполняющие более 50 исследований в год [93], в то время как другие исследователи не могут подтвердить, что объём выполняемых вмешательств в условиях одного медицинского центра и опыт эндоскописта следует учитывать как фактор риска развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [98, 228, 231, 233, 242, 263].

На основании результатов последних исследований, включивших в себя 6505 пациентов, помимо вышеуказанных факторов, курение и хронические заболевания печени определены как факторы, снижающие риск ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [170, 263].

S. Friedland и соавт. в 2002 году, проведя анализ результатов ЭРХПГ у 1835 пациентов, разработали простую шкалу подсчёта риска развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. [70, 87]. Критериями оценки явились:

- 1) боль при проведении ЭРХПГ - 4 балла;
- 2) канюляция протока поджелудочной железы - 3 балла;
- 3) ЭРХПГ-индуцированный панкреатит в анамнезе - 2 балла;
- 4) количество попыток канюляции:

- менее 5 — 1 балл
- от 5 до 10 — 2 балла
- от 11 до 20 — 3 балла
- более 20 — 4 балла

Расчет степени риска развития панкреатита производится по сумме баллов:

- от 1 до 4 — низкая степень риска (< 2%)
- от 5 до 8 — средняя степень риска (7%)
- 9 и более — высокая степень риска (28%)

Безусловно, лучший метод профилактики осложнений после ЭРХПГ – отказ от проведения исследования, показания к которому отсутствуют [103].

Эндоскопическая баллонная папиллодилатация

Эндоскопическая баллонная папиллодилатация (ЭБПД) – альтернативный метод удаления камней желчных протоков. При этом вмешательстве производится дилатация сфинктера Одди путём раздувания баллона, находящегося на конце катетера, проведённого по струне до уровня БДС. Если диаметр конкрементов менее 10 мм, ЭБПД успешна в 95 % наблюдений. При крупных (10 мм и более) или множественных (более трёх) камнях общего желчного протока ЭБПД не столь эффективна. В 50 % наблюдений возникает необходимость применения различных видов литотрипсии, в 13% - требуется выполнение папиллотомии в качестве дополнения к папиллодилатации. Из ранних осложнений в первую очередь

следует отметить острый панкреатит, частота развития которого составляет 5,7-6,2%, что соответствует частоте развития данного осложнения при ЭПСТ [25].

Меры профилактики острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита

Разработка методов профилактики ОП начата с момента внедрения ЭРХПГ в широкую клиническую практику. Использование мер профилактики на разных этапах проведения вмешательства позволяет значительно уменьшить частоту развития ОП после эндоскопического вмешательства на БДС.

Отбор пациентов

Правильный отбор пациентов играет важную роль в снижении частоты ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Следует избегать проведения вмешательства, используя ЭРХПГ только для визуализации желчевыводящих путей, особенно при наличии у пациента факторов риска развития ОП. Применение эндоскопической ультрасонографии, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (имеющих равную с ЭРХПГ диагностическую ценность) позволяет выявить холедохолитиаз и нарушение пассажа желчи без осложнений, присущих ЭРХПГ [104, 189].

Технические методы профилактики

Методы канюляции БДС. Используется несколько способов проведения ЭПСТ [24]. При канюляционном способе ЭПСТ папиллотом вводят в устье БСДК, после этого, натягивая струну, постепенно или одним движением рассекают сфинктер БДС. Неканюляционный, или “атипичный”, способ осуществляется игольчатым, или торцевым, электродом, в котором режущая часть выдвигается с торца катетера в виде выступающей иглы. Этот способ используется в основном при ущемленном камне БДС, когда канюляция невозможна. Разрез производят на камне в направлении от устья сосочка вверх [24, 46, 62]. Дополнительно можно осуществлять досечение сфинктера струнным папиллотом (смешанный способ). При стенозах БДС и фиксированных выше устья конкриментах, когда канюляция невозможна, как разновидность ЭПСТ используется метод супрапапиллярной холедохостомии. Суть ее заключается в том, что игольчатым электродом прожигают “крышу” сосочка. При необходимости разрез увеличивают струнным способом. ЭПСТ можно выполнять также путем антеградного введения папиллотома через холедоходуоденальный анастомоз, через дренажи Кера, Керте, Пиковского–Холстеда, наружные желчные свищи [4]. По данным Freeman и соавт. [236] частота развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита различается у пациентов в зависимости от тяжести проводимой

катетеризации. В частности, реактивный панкреатит не развивается в случае, если катетеризация не проводилась (отсутствие условий для канюляции БДС или, например, имелся ранее установленный дренаж холедоха), имел место у 4,3% больных, у которых канюляция не вызвала затруднений, у 10,4% пациентов с умеренными затруднениями при проводимой манипуляции и у 12,5% больных, катетеризация общего желчного протока которых вызвала значительные затруднения. Трудной канюляция считается в случае невозможности селективной катетеризации общего желчного протока, или если канюляции предшествовали множественные (более 3) катетеризации Вирсунгова протока или введение в него контрастного вещества, проведение атипичной пипиллотомии или если результат достигнут более чем через 20 минут вмешательства [172]. В исследовании Michopoulos и соавт [225] отмечена 95% частота успешных канюляций общего желчного протока при ЭРХПГ с использованием гидрофильного проводника катетера; ЭРХПГ-индуцированный панкреатит развился в 2,3% случаев. Cheung и соавт. [149], на основании результатов исследования 2132 пациентов перенесших ЭРХПГ, выявили значимое уменьшение частоты реактивного панкреатита (3,2%) в случае проведения канюляции общего желчного протока с использованием проводника катетера по сравнению с группой пациентов, у которых данная методика не применялась (8,7%). Но, несмотря на обнадёживающие результаты, данная техника требует дальнейшего изучения, так как не были проведены исследования в группах пациентов с высоким риском развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита.

Предварительное стентирование панкреатического протока в ходе ЭРХРГ с целью селективного канюлирования холедоха позволяет уменьшить частоту развития панкреатита [223], причём после исследования требуется сохранять стент Вирсунгова протока для профилактики развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [91].

Стентирование панкреатического протока. Стентирование главного панкреатического протока является относительно новым подходом к профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Канюляционная травма папиллы является основной причиной спазма сфинктера Одди и отёка БДС и, как следствие, нарушения оттока панкреатического сока, а в последствии и воспаления поджелудочной железы. Обсуждается вопрос о целесообразности стентирования панкреатического протока при «небрежно» выполненной ЭРХПГ или при повторных попытках канюляции сфинктера, особенно у лиц с дисфункцией сфинктера Одди. Учитывая тот факт, что риск развития панкреатита в таких ситуациях значительно вырастает,

необходимость стентирования, вероятно, не должна вызывать сомнений. Стентирование панкреатического протока приобретает особую значимость у пациентов высокого риска развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [81, 97, 118, 128, 201, 207, 220, 224, 234, 250, 253]. Рандомизированное исследование, включавшее 76 больных, показало, что установка панкреатического стента у таких пациентов уменьшала частоту ОП до 5 %, в то время как в контрольной группе она составила 28 % [32, 135]. K.Ito и соавт., исследовав результаты применения панкреатического стента у 76 пациентов высокого риска развития острого панкреатита после ЭРХПГ, выявили снижение частоты его развития до 1,4% [124]. В мета-анализе 4 рандомизированных проспективных исследований, проведённом в 2007 году Andriulli A. и соавт и включившем в себя 268 пациентов, продемонстрировано 2-х кратное снижение частоты развития ОП при использовании панкреатического стента (24.1% против 12%; $P=0.009$) [199]. Последующие многоцентровые исследования подтвердили эффективность панкреатических стентов в профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита и уменьшения степени гиперамилаземии после вмешательства [32, 200, 245]. Один из последних мета-анализов 14 рандомизированных клинических испытаний, включивших в общей сложности исследование 1541 пациентов, продемонстрировал значимое снижение частоты ОП ($P < 0.001$) на фоне применения панкреатических стентов, по сравнению с больными, у которых стентирование панкреатического протока не проводилось [170].

Но и сама установка панкреатического стента может вызывать обструкцию Вирсунгова протока, кровотечение, инфекционные осложнения и сопровождаться самопроизвольным отхождением дренажа [222]. В ряде случаев (при наличии тонкого и/или извилистого панкреатического протока) установка стента заканчивается неудачей, что увеличивает риск развития ОП. В связи с этим представляют интерес результаты исследования M.L. Freeman и соавт.: после проведения 225 процедур панкреатит развился у двух из трёх пациентов (66,7 %), у которых установка панкреатического стента завершилась неудачей, в то время как при успешной постановке стента панкреатит развился у 32 из 222 пациентов (14,4 %). Для увеличения частоты удачных стентирований авторы модифицировали стандартную методику, которая заключалась в том, что короткий (2-3 см) эндопротез малого диаметра (3-5F) вводили не далее 1 - 2 см за панкреатический сфинктер по проводнику с нитиноловым наконечником. При использовании стандартной методики в течение одного года установка стента завершилась неудачей у 3 (3,2 %) из 93 человек, тогда как при применении модифицированной

методики также в течение 1 года ни одного случая неудачи установки стента не отмечено [32, 140]. Одним из недостатков пластмассовых стентов является их закупорка, особенно при длительном использовании. Это обусловлено тем, что к внутренней поверхности стента прилипают белки, гликопротеины или бактерии, а выделение желчи или панкреатического сокрета недостаточно, чтобы очистить поверхность стента. В связи с этим определенную надежду вселяют последние достижения нанотехнологий. В опубликованном на эту тему сообщении было показано, что нанесение на внутреннюю поверхность стента золь-гелевого покрытия с помощью нанотехнологий существенно уменьшает отложение сладжа при билиарном дренировании [32, 243].

Панкреатический стент необходимо сохранять в течение минимум 2-3 дней, но требуется его удаление при повторной фиброгастродуоденальной (ФГДС в течение 2-3 недель после его установки, если его возможная спонтанная миграция не документирована при R-графии брюшной полости [81].

Общепринятыми показаниями к стентированию панкреатического протока с целью уменьшения риска развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита являются [111, 141, 159, 178, 209]:

- дисфункция сфинктера Одди (документированный диагноз или подозрение),
- ранее перенесённый ЭРХПГ-индуцированный панкреатит,
- сложность канюляции БДС, сопровождающаяся введением контраста в панкреатический проток,
- проведение атипичной папиллосфинктеротомии от устья БДС
- рассечение сфинктера панкреатического протока (через большой или малый дуоденальный сосочек),
- агрессивные инструментальные исследования панкреатического протока (такие как щёточная биопсия),
- баллонная дилатация неизменённого сфинктера Одди,
- эндоскопическая ампуллэктомия.

Вид используемого контраста. Разницы в частоте развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита в зависимости от характера применяемого контраста (низко- и высокоосмолярный) не выявлено [81, 239].

Медикаментозные методы профилактики

Медикаментозная профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита широко изучается с начала введения в практику данного вида исследования

[77, 79, 99, 126, 146, 147, 156, 162, 169, 170, 181, 183, 216, 219, 259]. В зависимости от механизма действия, используемые лекарственные средства разделяются на несколько групп.

Препараты, влияющие на сократимость сфинктера Одди

1. Нифедипин, антагонист кальциевых каналов; уменьшает базальное давление в сфинктере Одди, а также уменьшает амплитуду, укорачивает длительность и уменьшает частоту сокращений сфинктера у здоровых добровольцев [122]. В 2 рандомизированных исследованиях, включивших в себя 321 пациента, Нифедипин был неэффективен [195, 241]

2. Нитроглицерин (Глицерил Тринитрат), назначаемый сублингвально или в виде кожных пластырей, уменьшает базальное давление сфинктера Одди и его сократительную способность у здоровых добровольцев [248]. Sand J исследовал 186 больных со средним риском возникновения реактивного панкреатита; при этом показано значительное уменьшение частоты развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита в группе больных, получавших Нитроглицерин сублингвально по сравнению с плацебо-группой (7.7% против 17.8%; $p <0.05$) [40]., перед РХПГ пациенты получали Нитроглицерин в виде кожного пластыря или плацебо; выявлено значительное снижение частоты развития ОП в группе больных, получавших Нитроглицерин (4% против 15%; $p=0.03$) [248, 258]. Jian-Yu Hao и соавт., исследовав 74 пациента, получавших сублингвально за 5 минут до исследования 5 мг Глицерил Тринитрата или плацебо (100 мг витамина С), отметили уменьшение частоты развития ОП (7,9% в исследуемой группе и 25% в группе плацебо ($p=0,012$)) и гиперамилаземии (21,1% и 36,1% соответственно ($p=0,037$)) [218]. Kaffes и соавт. в своей работе изучали возможность улучшения эффективности канюляции БДС или профилактики реактивного панкреатита при использовании Нитроглицерина в виде кожного пластыря у пациентов со средним и высоким риском развития острого воспаления поджелудочной железы после ЭРХПГ [76]; значимых различий в длительности и сложности канюляции БДС, а также в частоте развития острого панкреатита не выявлено. Метаанализ 9 проспективных рандомизированных контролируемых исследований (2174 пациента), проведённый Bin Chen и соавт в 2010 году, показал статистически значимую эффективность применения Глицерил Тринитрата для профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита (особенно при сублингвальном применении (в отличие от кожного пластыря)); улучшения условий канюляции БДС (увеличение частоты успешных катетеризаций, уменьшение количества

попыток проводимой манипуляции, уменьшения времени затрачиваемого на установку катетера в ОЖП не показано [94]. Отмечено, что такие факторы как угол между общим печёночным протоком и ампулой БДС, ригидность папиллы являются, вероятнее, более определяющими факторами удачной канюляции БДС, чем размеры и степень раскрытия устья БДС [188].

В руководстве «Профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита» (2010 г.) Европейской Ассоциации Гастроинтестинальной Эндоскопии (ESGE) отмечено уменьшение частоты панкреатита после ЭРХПГ при использовании Нитроглицерина (кроме кожного пластиря), но при этом рутинное его использование для профилактики не рекомендовано [133].

3. Лидокаин. Применение Лидокаина в виде спрея локально на область БДС не показало эффективности в группе пациентов со средним риском развития ОП [251].

4. Ботулотоксин. Имеется единственное сообщение о применении ботулотоксина с целью профилактики развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. A. Gorelick и соавт. в 2004 году исследовали 26 пациентов с дисфункцией сфинктера Одди (группа высокого риска развития ОП, ((двенадцати из них после проведения ЭРХПГ с манометрией сфинктера Одди и сфинктеротомии выполнена инъекция ботулотоксина в панкреатический сфинктер, 14 пациентов получили инъекцию физиологического раствора. ОП развился у 6 пациентов контрольной группы (43 %), в группе пациентов, получивших ботулотоксин панкреатит развился у 3 больных (25%) ($p = 0,34$) [89].

Противовоспалительные препараты

1. Кортикостероиды в различных формах (Метилпреднизолон, Преднизолон, Гидрокортизон) широко исследованы как препараты, способствующие уменьшению частоты ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Использовалась способность кортикостероидов уменьшать синтез фосфолипазы А2, подавлять клеточный и гуморальный воспалительный ответ. В исследовании Weiner GR. высказано предположение, что кортикостероиды могут оказывать протективное действие на поджелудочную железу [262]. Однако в последующем, в 4 рандомизированных контролируемых исследованиях, включивших в себя более 2500 пациентов, не продемонстрировало каких либо преимуществ применения кортикостероидов [109, 114, 214]. Один из последних метаанализов (7 контролируемых рандомизированных исследований, 2632 пациента) проведён в 2008 году. Исследовался Преднизолон (per os),

Метилпреднизолон (в/венно болюсно) и Гидрокортизон (в/венно капельно). Статистически значимого уменьшения частоты ЭРХПГ-индуцированного панкреатита не выявлено, в связи с чем рутинного применения в качестве препарата для профилактики реактивного панкреатита кортикостероиды не рекомендованы [182].

2. Аллопуринол. Предполагалось, что Аллопуринол, ингибируя ксантиноксидазу, может предотвращать развитие ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. J. M. Marks и соавт. получили обнадёживающие результаты, исследовав действие Аллопуринола на животной модели (собака) и отметив уменьшение частоты панкреатита после проведения ЭРХПГ [213]. Дальнейшие исследования препарата дало противоречивые результаты. H. Martinez-Torres с соавторами в проспективном плацебо-контролируемом исследовании 170 пациентов продемонстрировали положительное действие Аллопуринола при профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [198]. Однако проведённые исследования, включившие в себя более 1000 пациентов, принимавших Аллопуринол в различных дозировках и схемах назначений, не выявили различия в частоте развития реактивного панкреатита в группах больных принимавших Аллопуринол (62 из 579, 10.7%) и плацебо-группах (71 из 565, 12.6%) [75, 150, 151, 197]. Y. Bai и соавт., исследовавшие в 2008 году результаты применения Аллопуринола у 1730 пациентов перенесших ЭРХПГ, также не выявили уменьшения частоты развития ОП [83].

3. N-ацетилцистеин — является поглотителем свободных радикалов и в исследовании G. Yagci и соавт. продемонстрировано уменьшение частоты и тяжести острого панкреатита на экспериментальной его модели [88]. Но ни P. Katsinelos ни J. Milewski с соавторами, проведя рандомизированные контролируемые исследования 249 и 106 пациентов соответственно, перенесших ЭРХПГ, не выявили статистической разницы между группами (N-acetylcysteine и плацебо) в частоте ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, тяжести его течения или длительности госпитализации больных после развития реактивного панкреатита [155, 191].

4. Тромбоцит-активирующий фактор. Результаты многоцентрового, проспективного, рандомизированного исследования не показали какого либо снижения частоты развития реактивного панкреатита [134].

5. Интерлейкин 10. В исследовании, включавшем 144 пациента, получено сокращение частоты панкреатита после ЭРХПГ при приёме «Интерлейкина-10» в дозе 20 мкг/кг по сравнению с более низкой дозой (4 мкг/кг) и плацебо. Однако частота панкреатита в группе плацебо была более

высокой (24 %) по сравнению с другими [154]. В исследовании, включавшем большее число наблюдений (200 человек), не получено какой-либо разницы при использовании IL-10 в дозе 8 мкг/кг за 15 мин до исследования (9% против 11%, $P=0.7$) [119].

6. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Главным и общим элементом механизма действия НПВП является угнетение синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путём ингибиции фермента циклооксигеназы, что способствует угнетению воспалительной реакции. Противовоспалительное действие НПВП может быть связано с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом, уменьшением образования АТФ (снижается энергообеспечение воспалительной реакции), торможением агрегации нейтрофилов [205]. Положительная роль НПВП в снижении частоты острого панкреатита и гиперамилаземии после ЭРХПГ отмечена многими исследователями [74, 78, 153, 170, 184, 196, 238]. В рандомизированном исследовании 220 пациентов, которым Диклофенак назначался в виде ректального суппозитория сразу же после проведения ЭРХПГ, показано уменьшение частоты реактивного панкреатита до 6,4%, в контрольной группе - 15,5% ($p=0.049$), но не показал преимуществ в подгруппе пациентов с дисфункцией сфинктера Одди (т. е. имеющих больший риск развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита) [113]. В исследовании Sotoudehmanesh R. et al. [153], пациенты (490 человек) получали 100 мг Индометацина в виде суппозиториев или плацебо непосредственно перед ЭРХПГ; развитие реактивного панкреатита отмечено у 3,2% пациентов получавших Индометацин и у 6,8% больных получавших плацебо, причём у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди развития панкреатита не отмечено. Sotoudehmanesh R. И соавт. [153] также указывается на возможность профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита при использовании Индометацина в ректальных суппозиториях (100 мг непосредственно перед исследованием). Мета-анализ 6 рандомизированных контролируемых исследований, включивший в общей сложности 1300 пациентов (применялся Диклофенак, Индометацин или плацебо), выявил значимое снижение частоты развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита (8.9 против 16.8%; $P<0.0001$) [108].

Назначение 100 мг Диклофенака или Индометацина ректально непосредственно до или после ЭРХПГ рекомендовано ESGE в руководстве «Профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита» (2010 г.) [133].

8. Гепарин. На моделях ОП было показано, что низко-молекулярный гепарин оказывает противовоспалительное действие. В

нерандомизированном проспективном исследовании 815 пациентов при назначении Гепарина было ассоциировано со статистически значимым снижением частоты ЭРХПГ-индуцированного панкреатита (3.4% против 7.9%, $P=0.005$) [101]. Однако, проведя двумя годами позже рандомизированное, двойное слепое исследование, та же группа исследователей не выявила различий в частоте панкреатита после ЭРХПГ между группой плацебо и пациентами, получавшими низкомолекулярный Гепарин [174]. Исследование O. Barkay и соавт. так же не продемонстрировало значимого эффекта в профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита на фоне применения нефракционированного (стандартного) гепарина [172]. Метаанализ 4 клинических исследований, проведённый Li S. и соавт. и включивший в себя 1438 пациентов, не продемонстрировал статистически значимого эффекта от применения Гепарина [173].

9. Антибиотики. Постулируются исследователями как препараты для профилактики панкреатита с позиции уменьшения вторичного инфицирования. В частности Räty S. в рандомизированном исследовании 321 пациента при сравнении применения Цефтазидима и плацебо отмечено значительное снижение частоты ЭРХПГ-индуцированного панкреатита в группе больных, получавших антибиотик [211]. В другом рандомизированном исследовании не показано значимых различий в частоте развития ОП между пациентами, принимавшими Цефотаксим и плацебо-группой (4% против 6%) [217].

Ингибиторы панкреатической секреции

Соматостатин (Октреотид). Соматостатин и его синтетический аналог Октреотид являются наиболее изученными и широко применяемыми средствами, используемыми для профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Соматостатин и Октреотид угнетают экзокринную функцию поджелудочной железы непосредственно уменьшая секрецию пищеварительных энзимов, а также опосредованно за счёт уменьшения продукции секретина и холецистокинина [167]. Октреотид уменьшает протеолиз, внутрипротоковое давление. Также Октреотид имеет преимущество более простого введения (подкожная инъекция), в то время как Соматостатин требует постоянной внутривенной инфузии. С другой стороны Октреотид может увеличивать базальное давление и частоту сокращений сфинктера Одди, что является причиной, по которой, как показали недавно проведенные исследования, задерживается проведение

ЭРХПГ [32, 137]. За последние 15 лет опубликованы результаты 15 рандомизированных контролируемых исследований и 2 метаанализов; полученные результаты разноречивы. Статистически значимое уменьшение частоты ЭРХПГ-индуцированного панкреатита отмечено только в 3 рандомизированных исследованиях; результаты опубликованных метаанализов (выполненных одним и тем же автором) противоречивы [167]. Применение Соматостатина исследовалось в различных дозировках, способах введения (бюллюсное, в виде инфузии или сочетание данных методов) и времени введения препарата (до или после исследования). Rudin D. и соавт., исследовав результаты применения Соматостатина (вводимый бюллюсно или инфузионно в течение 12 часов) у 3130 пациентов, выявили снижение частоты развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита и гиперамилаземии [246]. Проведя мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование результатов обследования 391 пациентов, получавших 3 мг Соматостатина в виде 12-часовой инфузии или плацебо, Lee K.T. и соавт. отметили снижение частоты острого панкреатита после ЭРХПГ (3.6% и 9.6%, $p = 0.02$) [168]. В то же время Chan H.H. и соавт., исследовав результаты применения Соматостатина (бюллюс + инфузия в течение 12 часов или бюллюсно) не выявили статистически значимой разницы развития панкреатита после ЭРХПГ (2.5% в группе бюллюсного применения препарата, 6.8% в группе бюллюс+инфузия и 4.1% в контрольной группе) [123]. В значительной части исследований, посвящённых исследованию Октреотида, не отмечено значительного уменьшения частоты реактивного панкреатита по сравнению с плацебо; более того, в некоторых исследованиях отмечена более высокая частота ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [167]. Наиболее вероятной причиной такого эффекта указывается свойство Октреотида вызывать повышение тонуса БДС и, как следствие, ухудшение оттока панкреатического сока и затруднение канюляции БДС при ЭРХПГ. Недостатком этих исследований, является отсутствие исследований эффективности Октреотида в группе пациентов с высоким риском развития реактивного панкреатита [167]. В то же время ряд авторов, используя Октреотид в большой дозировке (500 мкг три раза в день в течение 24 ч до процедуры; более 0,5 мг после вмешательства), добились значительного снижения частоты панкреатита после ЭРХПГ (с 8,9 до 2 %) [32, 260, 268].

Применение Октреотида и Соматостатина для профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита не рекомендовано ESGE, но отмечено, что последующие исследования Октреотида должны изучить его эффективность при дозировке 0,5 мг и выше [133].

Ингибиторы протеаз

Патогенетической основой использования ингибиторов протеаз является их свойство предупреждения внутриацинарной активизации трипсиногена в трипсин, а следовательно предупреждать развитие воспаления в поджелудочной железе. В эту группу входят Габексат, Улинастатин и Нафамостат мезилат. Xiong и соавт продемонстрировали статистически значимое уменьшение частоты панкреатита после ЭРХПГ у пациентов получавших Габексат за 30 минут до обследования и в течение 4 часов после него по сравнению с плацебо-группой (3,1% против 10,5%; $p = 0.40$) [96]. Manes и соавт. также выявили значимое снижение частоты ЭРХПГ-индуцированного панкреатита при назначении Габесата либо за 1 час до исследования, либо через 1 час после него по сравнению с плацебо-группой (3.9%, 3.4% и 9.4% соответственно; $P < 0.01$) [125]. В проспективном, мультицентровом, контролируемом исследовании Andriulli A, Leandro G, Niro G, et al., включившем в себя 418 пациентов, достигнуто уменьшение частоты ОП в 4 раза по сравнению с плацебо-группой (2% и 8%) [206]. В 2004 году тем же автором проведен сравнительный анализ применения Соматостатина, Габексата и плацебо с целью профилактики реактивного панкреатита; при этом значимой разницы в частоте реактивного панкреатита, транзиторной гиперамилаземии или абдоминальной боли при этом не выявлено [221]. Последний метаанализ, проведённый в 2007 году и включивший в себя 4 проспективных рандомизированных контролируемых исследования показал отсутствие возможности профилактики развития острого панкреатита после ЭРХПГ; рутинное назначение Габексата с профилактической целью в настоящее время не может быть рекомендовано [145]. Одним из основных недостатков Габексата является короткий период его полураспада, составляющий 55 секунд и, следовательно, требующий постоянной инфузии в течение нескольких часов до и после процедуры для получения требуемого результата [142, 246]; в связи с этим у пациентов низкого риска развития острого панкреатита после ЭРХПГ стоимость затрат на его профилактику превышает все возможные выгоды. В отличие от Габексата, Улинастатин имеет период полураспада 35 минут и может применяться в виде болюсного введения. T.Tsujino и соавт. в рандомизированном проспективном исследовании, включившем в себя 406 пациентов, выявили значимое снижением частоты панкреатита после ЭРХПГ в сравнении с плацебо (2.9% против 7.4%, $P = 0.041$) [261]. В то же время J. W. Yoo и соавт., исследовавшие 227 пациентов высокого риска развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, не выявили статистически значимого

уменьшения частоты развития панкреатита (5.6% против 6.7%; $P = 0.715$) [215], хотя это же исследование было включено в мета-анализ 7 рандомизированных исследований, который продемонстрировал уменьшение частоты развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита; сделан вывод, что Улинастатин эффективен при назначении перед ЭРХПГ у пациентов среднего риска развития панкреатита в дозировке не менее 150000 МЕ [240]. Последние исследования Нафамостата [192, 193] показали его эффективность в профилактике панкреатита после ЭРХПГ; С. W. Choi и соавт. продемонстрировали снижение частоты ЭРХПГ-индуцированного панкреатита до 3,3% по сравнению с плацебо-группой (7,4%)($P = 0.018$) [193], хотя Kwon YH и соавт. не выявили статистически значимой разницы на фоне приёма Габексата, Нафамостата или плацебо [107]. К. S. Yoo и соавт. выявили значимое снижение частоты острого панкреатита в группе из 286 пациентов, принимавших Нафамостат или плацебо за 60 мин до исследования и в течение 4 часов после него (2.8% против 9.1%; $P = 0.03$) [192]. Однако, несмотря на обнадёживающий результат, необходимость длительной инфузии препарата и его рутинное использование непрактично [27].

Ни один из ингибиторов протеаз не рекомендован для профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита по данным ESGE [133].

Применение глюкокортикоидов, препаратов уменьшающих давление в сфинктере Одди (помимо Нитроглицерина) (ботулотоксин, Эpineфрин, Лидокаин, Нифедипин), антиоксидантов, Гепарина, Интерлейкина 10, Пентоксифиллина, тромбоцит-активирующего фактора не рекомендовано для профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита по данным ESGE [133].

В дополнение к вышесказанному следует отметить, что наиболее полную релаксацию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, спокойное и комфортное состояние больного и максимально удобные условия для выполнения вмешательств обеспечивает проведение исследования под внутривенным наркозом [20].

Резюме

На основании вышеизложенного, принципы профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита можно сформулировать следующим образом [5, 6, 9, 13, 20, 44, 48, 81, 104, 136, 189, 237]:

- Учёт факторов риска развития ОП, связанных с пациентом. При наличии таких – решение вопроса о возможности применения других методов

визуализации внепечёночных желчных путей (магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), эндоскопическая ультрасонография (имеют сходную с ЭРХПГ чувствительность определения патологии данной зоны), интраоперационная холангиография) проведение которых не связано с риском развития ОП. Применение ЭРХПГ для диагностики состояния желчных протоков нецелесообразно. Транспапиллярные вмешательства в силу своей высокой инвазивности необходимо использовать исключительно для временного или окончательного восстановления проходимости желчных протоков. Использование МРХПГ и эндоскопической ультрасонографии у больных с нечёткими клиническими признаками обструктивной патологии желчных протоков позволяет уточнить показания к ЭРХПГ и уменьшить количество напрасных вмешательств.

- Медикаментозная профилактика панкреатита
- Установка временного панкреатического стента у пациентов высокого риска развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита
- Раннее выявление клинических и лабораторных проявлений ОП после ЭРХПГ, проведение (в зависимости от технических особенностей) ранней профилактики в послеоперационном периоде.

Таким образом, вопросы медикаментозной профилактики ОП после оперативной эндоскопии БДС до конца не решены и требуют дальнейшей разработки.

КЛИНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика исследуемых групп больных

Исследование проведено в соответствии с принципами научных медицинских исследований, заложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1989 года и приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266, одобрено локальным этическим комитетом.

Исследование явилось рандомизированным проспективным испытанием.

Объектом наблюдения были больные, перенесшие ЭРХПГ.

Клинической задачей исследования явилось изучение влияния различных видов медикаментозной премедикации на частоту развития острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита после рентгенэндоскопических вмешательств на БДС и выявление предрасполагающих факторов, наличие которых увеличивает частоту развития острого панкреатита после ЭРХПГ.

Анализируемые показатели – уровень амилазы сыворотки крови, длительность гиперамилаземии, наличие связи между гиперамилаземией и исследуемым (возможным) прогностическим фактором.

В качестве группы факторов, предположительно влияющих на развитие острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, были отобраны следующие:

- возраст пациента,
- объём проводимой медикаментозной премедикации,
- пол больного,
- диаметр холедоха (по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости),
- уровень билирубинемии,
- сложность канюляции БДС,
- проведение атипичной (супрапапиллярной) эндоскопической папиллотомии,
- введение контраста в Вирсунгов проток в ходе ЭРХПГ.

Основная рабочая гипотеза статистических исследований состояла в том, чтобы показать эффективность исследуемого объема медикаментозной премедикации для профилактики ОП при эндоскопических хирургических вмешательствах на БДС.

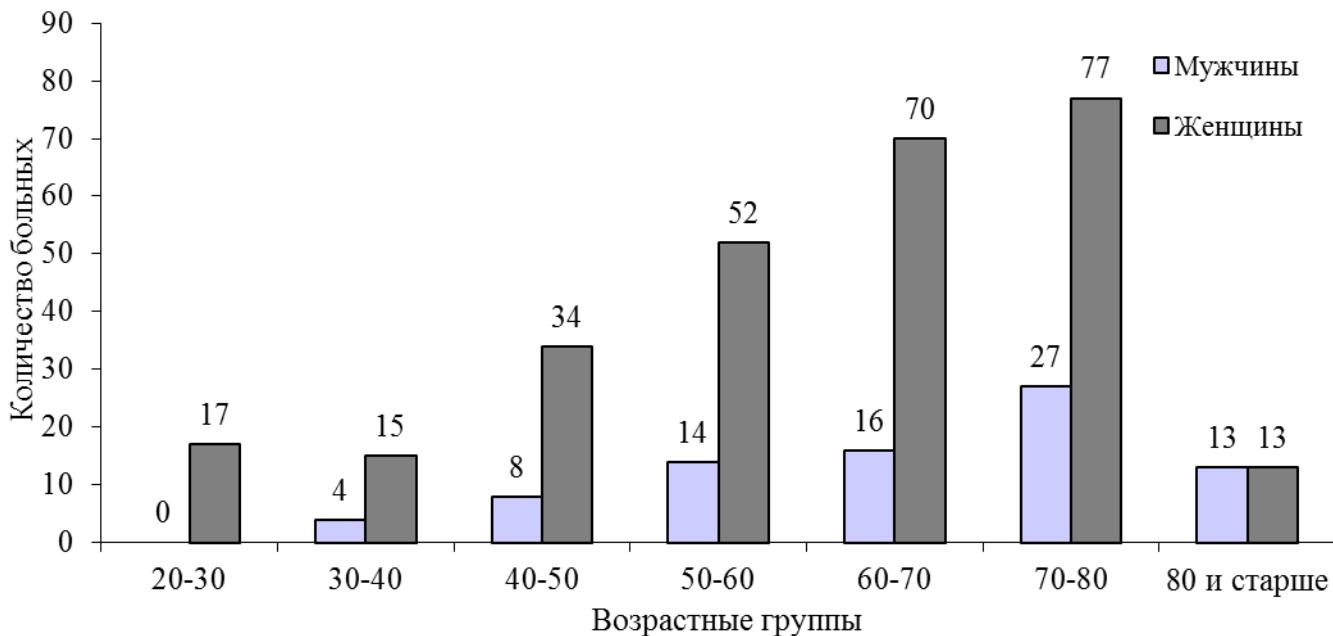


Рисунок 1 - Распределение больных по возрасту и полу

Больные были госпитализированы как в экстренном, так и в плановом порядке с клинико-лабораторными проявлениями осложнённой формы ЖКБ.

В основу данной работы положен анализ результатов обследования и лечения 360 больных с осложнённой формой ЖКБ, проходивших стационарное лечение в хирургическом отделении №2 МБУЗ «Городская клиническая больница №3 им. М.А. Подгорбунского» г. Кемерово с января 2010 года по январь 2012 года.

Среди исследуемых было всего 279 женщин (77,5%) и 81 мужчина (22,5%). Средний возраст пациентов — $62,2 \pm 1,37$ лет. На рисунке 1 представлено распределение больных по возрастным группам и полу.

Данные, характеризующие выборку больных по типу госпитализации и половой принадлежности, представлены на рисунке 2.

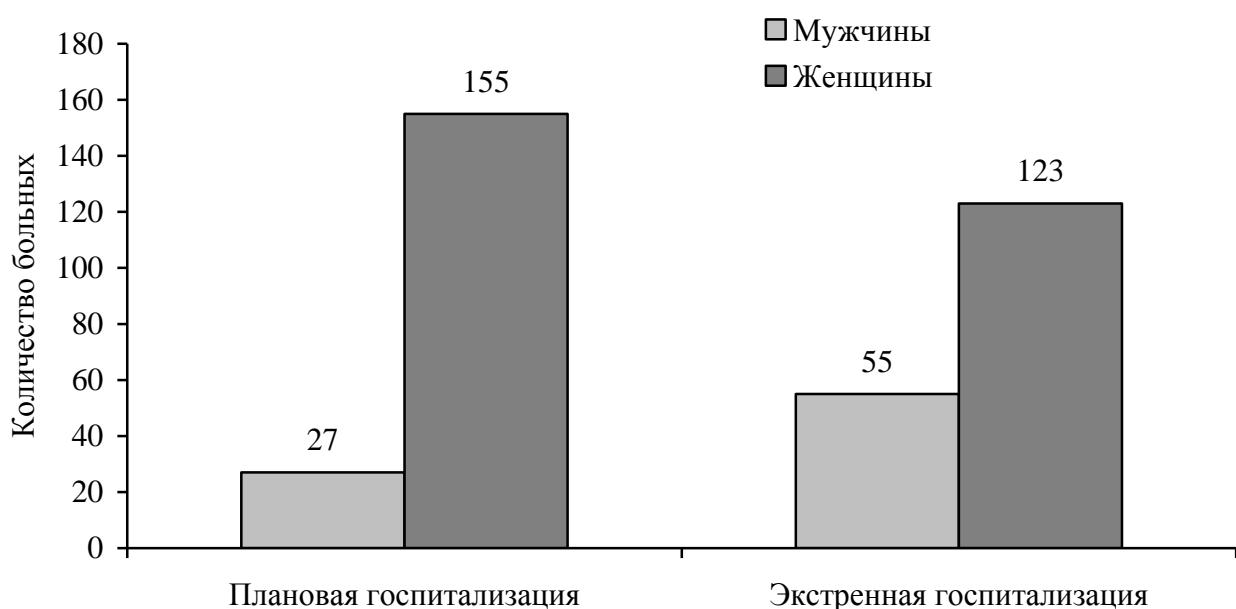


Рисунок 2 = □ Распределение больных по типу госпитализации и полу

Исходя из указанного выше в рисунках 1 и 2 массив больных в большинстве составили пациенты женского пола.

Критерий включения:

1. Больные с холедохолитиазом и стенозом БДС вне зависимости от наличия или отсутствия механической желтухи на этом фоне.

Критерии исключения:

1. Механическая желтуха на фоне онкологических заболеваний печени, 12-перстной кишки, БДС, желчевыводящих путей и желчного пузыря.

2. Острый панкреатит и/или панкреонекроз на момент проведения эндоскопического вмешательства на БДС или при госпитализации больного в стационар (в том числе при папилломатозе)

3. Развитие после проведения ЭРХПГ ретродуоденальной перфорации, перфорации интра- и ретродуоденального отдела холедоха, кровотечения из области папиллотомии, холангита, острого холецистита.

Помимо этого, учитывались общие противопоказания к проведению ЭРХПГ:

1. Заболевания, при которых проведение эндоскопического исследования может вызвать ухудшение состояния больного (острая сердечно-сосудистая недостаточность, эпилепсия, инфаркт миокарда),

2. Технические трудности, препятствующие ее выполнению:

а. Стеноз пищевода, привратника и ДПК и невозможность проведения эндоскопа,

б. Рубцово-язвенные изменения луковицы 12-перстной кишки и постбульбарного отдела (не позволяющие выполнить установку эндоскопа для манипуляции на БДС),

с. Резекция желудка по Бильрот-II в анамнезе (при отсутствии возможности проведения эндоскопа по приводящей петле и манипуляций на БДС),

д. Расположение БДС в полости крупного дивертикула и др.,

3. Некорректируемая коагулопатия.

Всем больным проводилась медикаментозная профилактика ЭРХПГ-индуцированного острого панкреатита. Целью премедикации являлось улучшение условий для проведения эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, селективной канюляции общего желчного протока и оперативного вмешательства на БДС, создание для больного благоприятного психо-эмоционального фона перед проведением ЭРХПГ.

Всем пациентам выполнялась ЭРХПГ с различным объемом вмешательства на БДС (канюлирование БДС, типичная эндоскопическая папиллотомия, СЭПТ), ревизия холедоха корзинкой Дормиа. Все вмешательства выполнялись одним специалистом, имеющим 30-летний стаж работы эндоскопистом, выполняющим 350-400 ЭРХПГ в год с различным объемом оперативных вмешательств на БДС.

Перед вмешательством больным проводилась премедикация, в зависимости от вида которой пациенты были разделены на 3 группы. Распределение больных на группы проводилось случайным образом; скрытие распределения проводилось путем запечатывания данных о принадлежности каждого пациента к группе исследования в последовательно пронумерованных непроницаемых конвертах. Эти конверты (один для

каждого участника испытания) вскрывались перед проведением премедикации.

Пациенты группы 1 (n=120) за 30 минут до вмешательства получали премедикацию в объёме: атропина сульфат 0,1 % — 1,0 мл в/м, димедрол 1 % — 1,0 мл в/м, промедол 2 % — 1,0 мл в/м.

Группа 2 (n=120), за 30 минут до вмешательства: атропина сульфат 0,1 % — 1,0 мл в/м, димедрол 1 % — 1,0 мл в/м, промедол 2 % — 1,0 мл в/м, дроперидол 0,25 % — 2,0 мл в/м; за 60 мин до ЭРХПГ - нитросорбид 10 мг сублингвально.

Объём премедикации у пациентов группы 3 (n=120): за 30 минут до вмешательства: атропина сульфат 0,1 % — 1,0 мл в/м, димедрол 1 % — 1,0 мл в/м, промедол 2 % — 1,0 мл в/м, дроперидол 0,25 % — 2,0 мл в/м, эзомепразол — 40 мг в/венно; за 60 мин до проведения ЭРХПГ – нитросорбид 10 мг сублингвально.

Атропин — периферический м-холиноблокатор; тормозит секрецию желез желудочно-кишечного тракта, расслабляет мускулатуру желчных путей, желудочно-кишечного тракта.

Димедрол — блокатор H1-рецепторов, антагонист гистамина, обладает противоаллергическим, седативным и снотворным свойствами.

Промедол — агонист опиоидных рецепторов. Препарат селективно действует на болевую чувствительность и тормозит эмоциональную реакцию на боль, оставляя интактными все другие виды чувствительности.

Нитросорбид — препарат группы органических нитратов, преимущественно венозный дилататор, приводит к расслаблению гладкомышечных волокон, в основном венул и вен. Оказывает антиангинальное и спазмолитическое действие, расслабляет гладкомышечные клетки стенок сосудов, бронхов, пищеварительного тракта, желчных путей и мочеточников. Нитросорбид в предлагаемой премедикации снижает давление в сфинктере Одди и в панкреатическом протоке.

Дроперидол — нейролептик. Обладает высокой нейролептической активностью, оказывает выраженное транквилизирующее, седативное, гипотермическое и противорвотное действие. Препарат вызывает так называемый нейролептический синдром, характеризующийся полным эмоциональным покоем, отсутствием активных движений, безразличием к происходящим событиям, вегетативной стабилизацией. Дроперидол уменьшает тревожность и дискомфорт и улучшает качество обследования.

Эзомепразол – специфический ингибитор протонной помпы париетальных клеток слизистого слоя желудка. Целью его использования в премедикации – подавление кислотообразующей функции желудка и (учитывая, что соляная кислота это основной стимулятором синтеза секретина) обеспечение функционального покоя поджелудочной железы путем подавления ее активной секреции, уменьшения объема панкреатического сока, гидрокарбонатов и концентрации ферментов, что приводит к понижению давления в Вирсунговом протоке и уменьшению вероятности канюлирования панкреатического протока в ходе ЭРХПГ.

В группе 1 было 120 человек: мужчин 26 (21,7 %) и женщин 94 (78,3 %), в возрасте от 24 до 89 лет. Средний возраст больных — $62,2 \pm 1,25$ лет.

Характеристика больных группы 1 по полу, возрасту, а также по характеру госпитализации отражена в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика больных группы 1 по полу, возрасту и характеру госпитализации.

Характер госпитализации	Половой состав		Средний возраст, лет		Всего
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	
Плановая госпитализация	10 (15,6%)	54 (84,4%)	$65,4 \pm 2,26$	$61,2 \pm 1,74$	64 (53,3%)
Экстренная госпитализация	16 (28,6%)	40 (71,4%)	$67,5 \pm 2,54$	$60,5 \pm 2,67$	56 (46,7%)
Итого	26 (21,7%)	94 (78,3%)	$62,2 \pm 1,25$		120

Таким образом, основную часть группы 1 составили больные женского пола (94 (78,3%)), госпитализированные как в плановом (54 (84,4%)), так и в экстренном (40 (71,4%)) порядке.

Распределение больных группы 1 по возрасту представлено на рисунке 3.

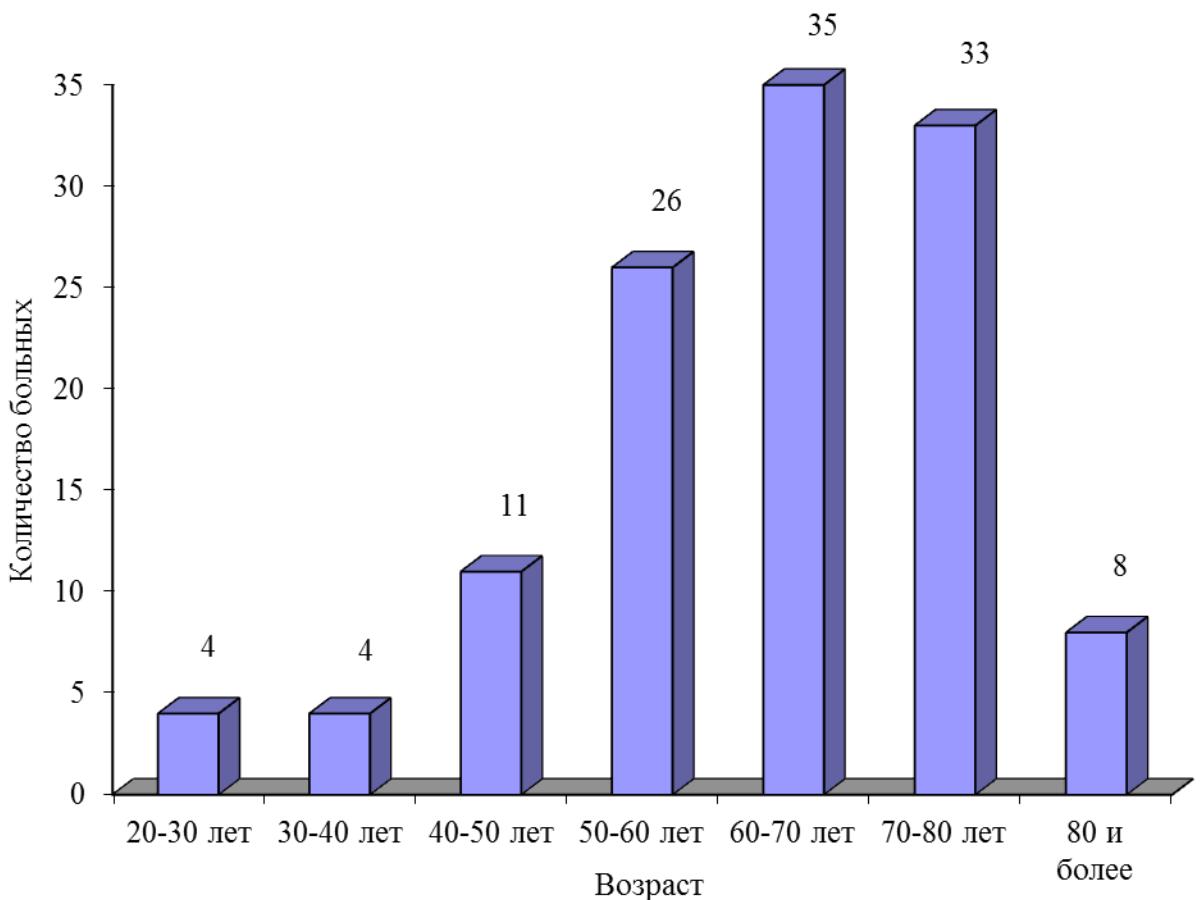


Рисунок 3 – Распределение больных группы 1 по возрасту

В ходе изучения параметров результатов премедикации ЭРХПГ, взаимосвязи тяжести желтухи больных, госпитализированных в экстренном порядке, степени выраженности билиарной гипертензии и частоты развития острого панкреатита и транзиторной гиперамилаземии после рентгенэндоскопических вмешательств на БДС, была оценена степень тяжести гипербилирубинемии (у больных поступивших в стационар в экстренном порядке), диаметр ОЖП (по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости перед проведением ЭРХПГ) госпитализированных пациентов. Для оценки степени тяжести гипербилирубинемии использован принцип классификации, предложенной В.Д.Фёдоровым и соавт. (2000), согласно которой билирубинемия менее 100 мкмоль/л соответствует лёгкой степени, уровень билирубина 100-200 мкмоль/л средней степени тяжести, более 200 мкмоль/л – тяжелой степени желтухи. У пациентов, госпитализированных в плановом порядке, уровень билирубинемии был в пределах нормы (8,5 – 20,5 мкмоль/л).

Характеристика больных группы 1, госпитализированных в экстренном порядке, в зависимости от тяжести желтухи представлена в таблице 4.

Таблица 4. Характеристика больных группы 1 госпитализированных в экстренном порядке в зависимости от тяжести желтухи

Тяжесть желтухи	Половой состав		Всего
	Мужчины	Женщины	
Лёгкая	8 (23,5%)	26 (76,5%)	34 (60,7%)
Средняя	7 (43,7%)	9 (56,3%)	16 (28,6%)
Тяжелая	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6 (10,7%)
Итого	16 (28,6%)	40 (71,4%)	56

Как представлено в таблице, в группе 1 среди больных госпитализированных в экстренном порядке преобладали женщины с лёгкой степенью желтухи.

Исследовано распределение больных в группе 1 в зависимости от степени дилатации холедоха, результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Характеристика больных группы 1 в зависимости от степени дилатации холедоха

Диаметр холедоха (мм)	Половой состав		Всего
	Мужчины	Женщины	
1-5	-	1 (100 %)	1 (0,8%)
5-10	4 (14,8%)	23 (85,2%)	27 (22,5%)
10-15	16 (22,5%)	55 (77,5%)	71 (59,2%)
15-20	4 (28,6%)	10 (71,4%)	14 (11,7%)
20-25	1 (25%)	3 (75%)	4 (3,3%)
25-30	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (2,5%)
Итого	26 (21,7%)	94 (78,3%)	120

Распределение больных группы 1 в зависимости от ширины холедоха представлено на рисунке 4.

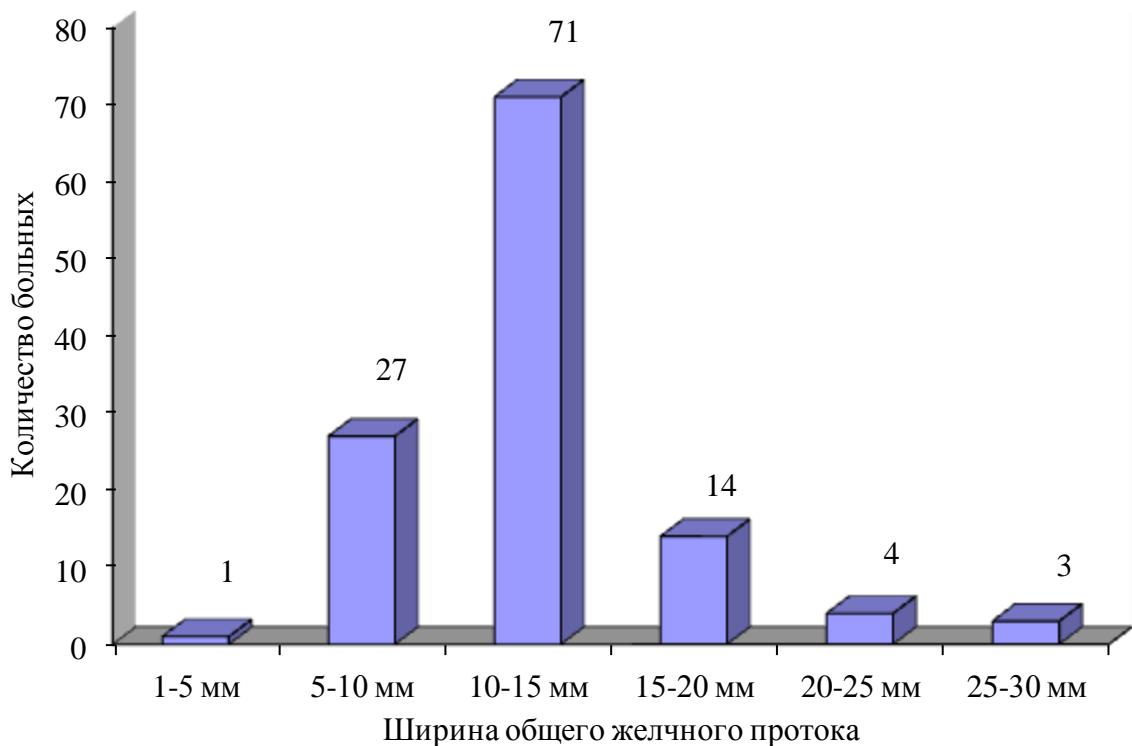


Рисунок 4 – Распределение больных группы 1 в зависимости от ширины холедоха.

Таким образом, основную часть группы 1 составили женщины с диаметром холедоха 10-15 мм.

В группе 2 было 120 человек: мужчин 29 (24,2 %), женщин 91 (75,8 %) в возрасте от 22 до 89 лет. Средний возраст пациентов — $61,4 \pm 1,45$ лет

Характеристика больных группы 2 по полу, возрасту, а также по характеру госпитализации отражена в таблице 6.

Основную часть группы 2 составили больные женского пола (91 (75,8%)), госпитализированные как в плановом (48 (85,7%)), так и в экстренном (43 (67,2%)) порядке.

Таблица 6. Характеристика группы 2 по полу, возрасту и характеру госпитализации.

Характер госпитализации	Половой состав		Средний возраст, лет		Всего
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	
Плановая госпитализация	8 (14,3%)	48 (85,7%)	67,9±2,92	58,8±1,92	56 (46,7%)
Экстренная госпитализация	21 (32,8%)	43 (67,2%)	67,9±3,35	59,9±2,91	64 (53,3%)
Итого	29 (24,2%)	91 (75,8%)	61,4 ± 1,45		120

На рисунке 5 представлено распределение больных группы 2 по возрасту.

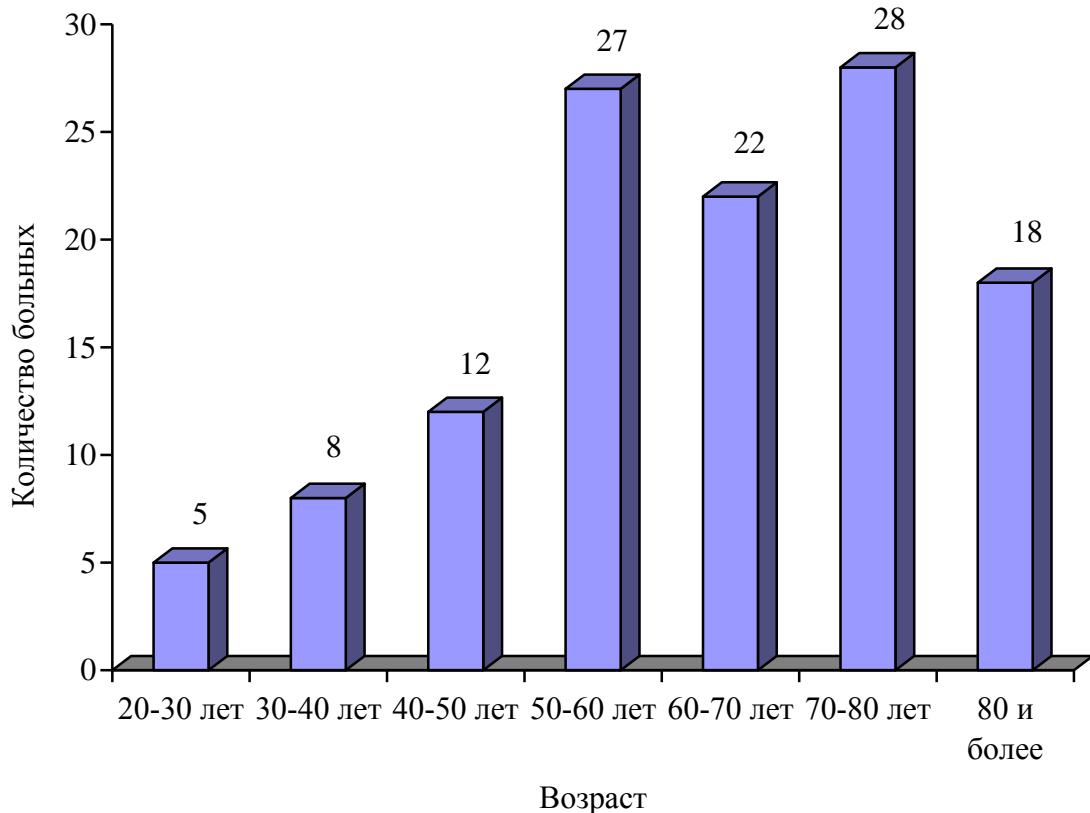


Рисунок 5 – Распределение больных группы 2 по возрасту

Характеристика больных группы 2 госпитализированных в экстренном порядке в зависимости от тяжести желтухи представлена в таблице 7.

Таблица 7. Характеристика больных группы 2 госпитализированных в экстренном порядке в зависимости от тяжести желтухи

Тяжесть желтухи	Половой состав		Всего
	Мужчины	Женщины	
Лёгкая	11 (26,2%)	31 (73,8%)	42 (65,6%)
Средняя	9 (52,9%)	8 (47,1%)	17 (26,6%)
Тяжелая	1 (20%)	4 (80%)	5 (7,8%)
Итого	21 (32,8%)	43 (67,2%)	64

Как представлено в таблице, в группе 2 среди больных госпитализированных в экстренном порядке преобладали женщины с лёгкой степенью желтухи.

Исследовано распределение больных в группе 2 в зависимости от степени дилатации холедоха; результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика больных группы 2 в зависимости от степени дилатации холедоха

Диаметр холедоха (мм)	Половой состав		Всего
	Мужчины	Женщины	
1-5	-	1 (100 %)	1 (0,8%)
5-10	5 (22,7%)	17 (77,3%)	22 (18,3%)
10-15	21 (24,4%)	65 (75,6%)	86 (71,7%)
15-20	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6 (5%)
20-25	1 (20%)	4 (80%)	5 (4,2%)
25-30	-	-	-
Итого	29 (24,2%)	91 (75,8%)	120

Распределение больных группы 2 в зависимости от ширины холедоха представлено на рисунке 6.

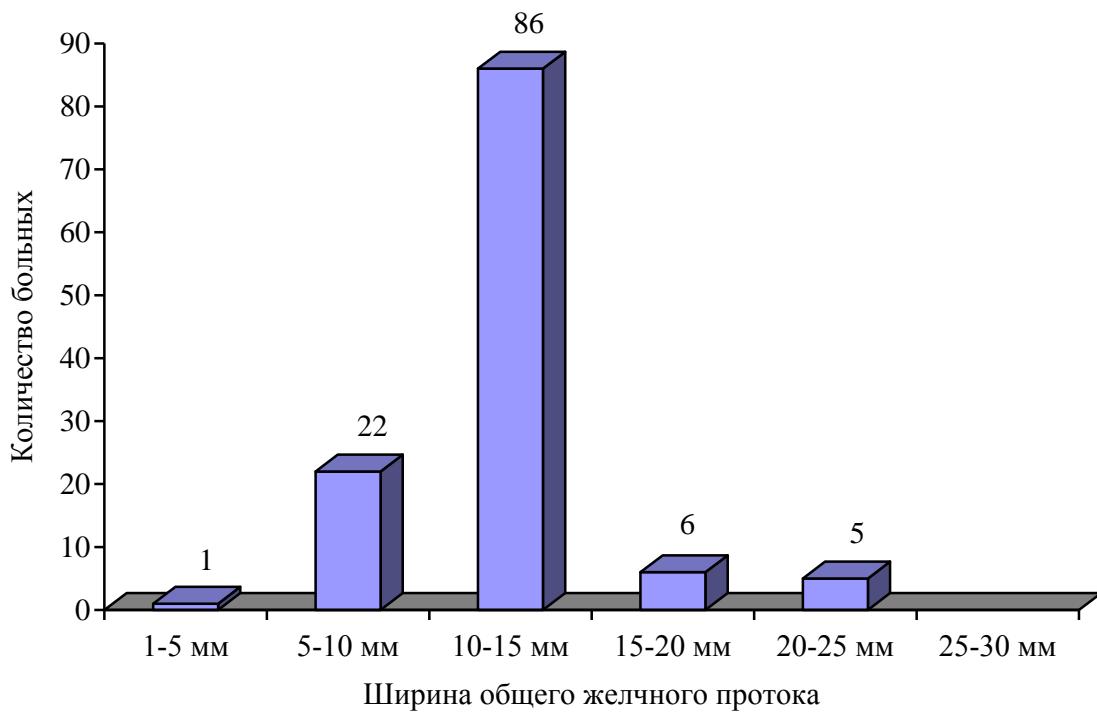


Рисунок 6 – Распределение больных группы 2 в зависимости от ширины холедоха

Таким образом, основную часть группы 2 составили женщины с диаметром холедоха 10 – 15 мм.

В группе 3 было 120 человек: мужчин 26 (21,7%), женщин 94 (78,3%) в возрасте от 24 до 87 лет. Средний возраст пациентов — $63,1 \pm 1,41$ лет.

Характеристика больных группы 3 по полу, возрасту, а также по характеру госпитализации отражена в таблице 9.

Таблица 9. Характеристика больных группы 3 по полу, возрасту и характеру госпитализации

Характер госпитализации	Половой состав		Средний возраст, лет		Всего
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	
Плановая госпитализация	12 (17,9%)	55 (82,1%)	$67,9 \pm 3,24$	$64,0 \pm 1,76$	67 (55,8%)
Экстренная госпитализация	15 (28,3%)	38 (71,7%)	$66,9 \pm 3,7$	$60,8 \pm 2,74$	53 (44,2%)
Итого	27 (22,5%)	93 (77,5%)	$63,1 \pm 1,41$		120

Таким образом, основную часть группы 3 составили больные женского пола (93 (77,5%)), госпитализированные как в плановом (55 (82,1%)), так и в экстренном (38 (71,7%)) порядке.

На рисунке 7 представлено распределение больных группы 3 по возрасту.

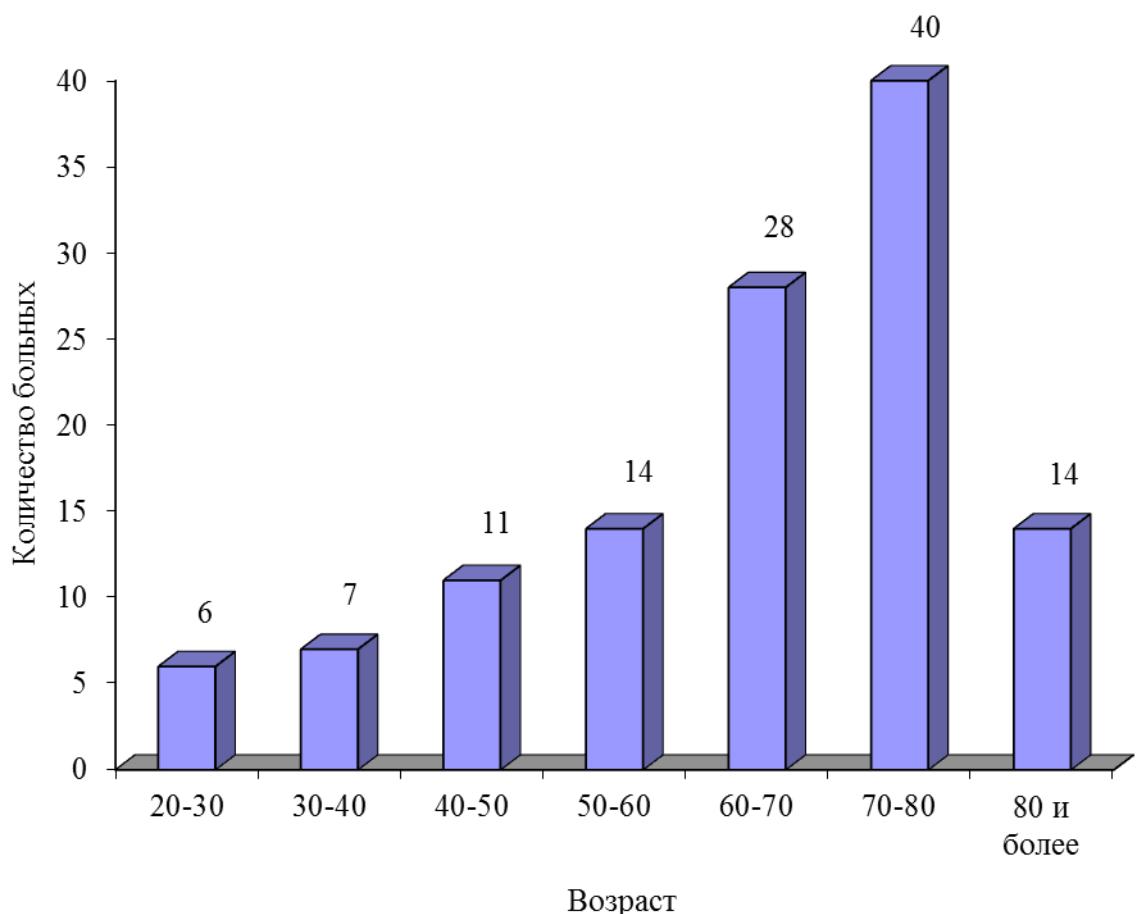


Рисунок 7 – Распределение больных группы 3 по возрасту

Характеристика больных группы 3 госпитализированных в экстренном порядке в зависимости от тяжести желтухи представлена в таблице 10.

Таблица 10. Характеристика больных группы 3 госпитализированных в экстренном порядке в зависимости от тяжести желтухи

Тяжесть желтухи	Половой состав		Всего
	Мужчины	Женщины	
Лёгкая	10 (31,3%)	22 (68,7%)	32 (60,4%)
Средняя	4 (26,7%)	11 (73,3%)	15 (28,3%)
Тяжелая	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6 (11,3%)
Итого	15 (28,3%)	38 (71,7%)	53

Как представлено в таблице, в группе 3 среди больных госпитализированных в экстренном порядке преобладали женщины с лёгкой степенью желтухи.

Исследовано распределение больных в группе 3 в зависимости от степени дилатации холедоха; результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11. Характеристика больных группы 3 в зависимости от степени билиарной гипертензии

Диаметр холедоха (мм)	Половой состав		Всего
	Мужчины	Женщины	
1-5	2 (50%)	2 (50 %)	4 (3,3%)
5-10	10 (27,8%)	26 (72,2%)	36 (30%)
10-15	13 (19,4%)	54 (80,6)	67 (55,8%)
15-20	-	8 (100%)	8 (6,7%)
20-25	1 (25%)	3 (75%)	4 (3,3%)
25-30	-	1 (100%)	1 (0,8%)
Итого	26 (21,7%)	94 (78,3%)	120

Распределение больных группы 3 в зависимости от ширины холедоха представлено на рисунке 8.

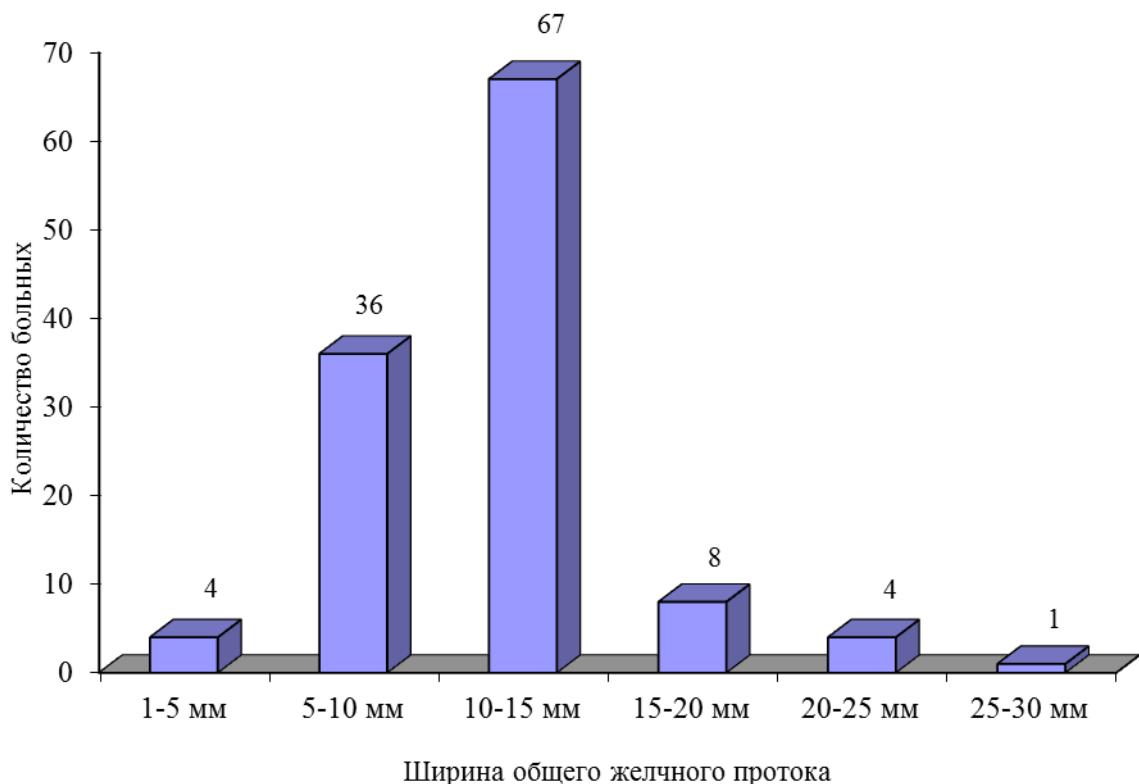


Рисунок 8 – Распределение больных группы 3 в зависимости от ширины холедоха

Таким образом, основную часть группы 3 составили женщины с диаметром холедоха 10-15 мм.

Поскольку выборки формировались с множеством «мелких» случайных факторов из генеральной совокупности, подчиненной нормальному закону распределения, и каждый элемент совокупности одинаково вероятно мог попасть в выборку (что означает её репрезентативность [43]), то данные такого выборочного распределения при объеме выборки более 20 ($N>20$) также подчиненыциальному закону распределения [41]. С проверки этого факта по критерию Пирсона начинались статистические исследования данной работы. По некоторым параметрам выборки, таким как возраст и диаметр холедоха удалось доказать, что данные выборки действительно имеют нормальное распределение с уровнем значимости $\alpha = 0,01$. Этот факт облегчает сравнение средних, т.к. не требует доказательства равенства дисперсий.

В таблице 12 показано распределение исследуемых групп больных по возрасту.

Таблица 12. Разделение больных по возрасту

Возраст, лет	Количество больных					
	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20-30	4	3,3	5	4,2	6	5
30-40	4	3,3	8	6,7	7	5,8
40-50	11	9,2	12	10	11	9,2
50-60	26	21,7	27	22,5	14	11,7
60-70	35	29,2	22	18,3	28	23,3
70-80	33	26,7	28	23,3	40	33,3
80 и более	8	6,7	18	15,0	14	11,7
Средний возраст	$62,2 \pm 1,25$		$61,4 \pm 1,45$		$63,1 \pm 1,41$	

Чем больше разброс средних и чем меньше разброс значений внутри групп, тем меньше вероятность того, что наши группы – это случайные

выборки из генеральной совокупности. Поэтому следующий шаг в исследованиях был посвящен количественному доказательству случайности в формировании выборочных групп больных, результаты исследования которых анализировались по разным методикам.

Начальные характеристики исследуемых групп (по возрасту) совпадают по критерию χ^2 с уровнем значимости 0,05. Это также свидетельствует о случайности и репрезентативности выборки.

Для проверки использовалась формула [47]:

$$\chi^2_{\text{эмп}} = N * M * \sum_{i=1}^l \frac{\left(\frac{n_i}{N} - \frac{m_i}{M} \right)^2}{\frac{n_i}{N} + \frac{m_i}{M}}$$

В нашем случае объемы выборок одинаковые, поэтому $N = M$ и формула упрощается:

$$\chi^2_{\text{эмп}} = \sum_{i=1}^l \frac{(n_i - m_i)^2}{n_i + m_i} = \frac{(4 - 5)^2}{4 + 5} + \frac{(4 - 8)^2}{4 + 8} + \dots + \frac{(8 - 18)^2}{8 + 18}$$

$\chi^2_{\text{эмп}}$ для наших выборок (выборки сравнивались попарно) не превысили числа 8,64. По таблице значений χ^2 находим: $\chi^2_{\text{кр}}(0,05, 4) = 9,49$. Поскольку $8,64 < 9,49$, то достоверность совпадений в выборках доказана: они сделаны из одной генеральной совокупности случайным образом.

Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы между собой по возрасту, полу, диаметру холедоха (на основании результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости), количеству больных с желтухой на момент поступления и с нормальным уровнем билирубинемии, частоте сложных случаев канюляции БДС, проведению типичной и супрапапиллярной (атипичной) папиллотомии и контрастированию вирсунгова протока в ходе ЭРХПГ.

Методы исследования пациентов

В процессе подготовки к проведению эндоскопического вмешательства на БДС больной госпитализировался в хирургический стационар, где проводилось обследование, включая клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости, ФГДС с осмотром БДС, определялась группа крови и резус-фактор пациента, оценивалось состояние свёртывающей системы крови (коагулограмма). При выявлении нарушений гемостаза проводилась их коррекция.

Так как все манипуляции на БДС являются инвазивными и сопряжены с риском развития осложнений, больной в обязательном порядке подписывал информированное добровольное согласие на оперативное вмешательство; при этом пациент был ознакомлен с целями и задачами предстоящей манипуляции, о возможных осложнениях и альтернативных методах диагностики и лечения.

Основной целью комплексного исследования больных ЖКБ являлась верификация холедохолитиаза и стеноза БДС, признаков билиарной гипертензии, нарушения пассажа желчи, определение показаний (и противопоказаний) к проведению ревизии и декомпрессии внепечёночных желчных путей.

Клинические проявления. При сборе анамнеза заболевания факторами риска холедохолитиаза и стеноза БДС определялись частые приступы печёночных колик, эпизоды механической желтухи, холангита, острого билиарного панкреатита. Классическими проявлениями холедохолитиаза считается боль в правом верхнем квадранте живота или эпигастральной области, которая носит сильный приступообразный характер со светлыми промежутками и требует применения спазмолитиков; в некоторых случаях наблюдается постоянная, интенсивная боль. Продолжительность болевого синдрома различная. Боль иррадиирует в спину и под правую лопатку. При сопутствующем панкреатите боль носит опоясывающий характер или локализуются в левом подреберье. Наиболее выраженный болевой абдоминальный синдром регистрируется у больных с острым панкреатитом при блокаде конкрементом терминального отдела холедоха. Боль может сопровождаться явлениями холангита, чаще всего появляющимися вслед за болевым приступом. Холангит проявляется классической триадой Charkot – болью, лихорадкой и желтухой. При длительно существующей обструкции желчевыводящих путей, механической желтухе и холангите возможно развитие печёночной недостаточности клинически проявляющейся комплексом симптомов, носящих название пентады Reinolds: лихорадка, боль, желтуха, нарушение сознания, артериальная гипотензия.

Лабораторная диагностика. Показатели клинического анализа крови не являются определяющими в клинике холедохолитиаза и стеноза БДС и указывают, в основном, на сопутствующие патологические процессы. Выявляемый лейкоцитоз чаще всего связан с сопутствующими холедохолитиазу и стенозу БДС воспалительными изменениями желчного пузыря, а также холангитом.

В биохимическом анализе крови особое внимание обращалось на изменение показателей, повышение которых расценивалось как синдром холестаза: билирубина (конъюгированного), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамил-транспептидазы (γ -ГТП), холестерина. Исследование уровня ЩФ, γ -ГТП, холестерина проводилось на биохимическом анализаторе SYNCHRON CX5, производства фирмы BECKMAN (США); норма ЩФ для женщин до 240 ед/л, для мужчин до 270 ед/л; норма γ -ГТП для женщин и мужчин — до 49 Ед/л; норма холестерина — 3,0-6,0 ммоль/л. Уровень билирубина и его фракций исследовался по Иендрашеку - Клетгорпу и Грофу (норма 8,5—20,5 мкмоль/л).

Инструментальные методы диагностики

Фиброззофагогастродуоденоскопия — проводилась эндоскопом TJF-V70 фирмы OLYMPUS (Япония) с целью выявления или исключения сопутствующих заболеваний желудка и 12-перстной кишке, маскирующихся клиническими проявлениями ЖКБ. В процессе исследования обращалось внимание на наличие желчи в 12-перстной кишке, её характер. Оценивались анатомические особенности строения зоны большого дуоденального сосочка (БДС) и перипапиллярной зоны: вид дуоденальной продольной складки, наличие парафатеральных дивертикулов, изменение самого БДС, характер устья и его размеры, возможности введения в него катетера. Исследование позволяло определить признаки папиллита, миграцию конкремента через устье, диагностировать камень, вклиниенный в ампулу сосочка, а также выявить новообразования, способные ограничить возможности транспапиллярного желчеотведения. Выявление признаков фиксированного камня БДС (отсутствие желчи в 12-перстной кишке, отёк и гиперемия БДС, резкое увеличение его в размерах, выбухание и напряжение дуоденальной складки) служило показанием к проведению экстренного оперативного вмешательства — эндоскопической папиллотомии и литоэкстракции.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на ультразвуковом сканере Accuvix XG, производства фирмы Samsung Medison (Южная Корея), с использованием конвексного датчика 2,0-6,0 МГц и стандартных программ для исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Показанием к проведению УЗИ служили данные клинического, лабораторного и инструментального исследования о наличии конкрементов (или билиарной гипертензии) в протоках у больных калькулёзным холециститом и/или оперированных на желчевыводящих путях, клинические и лабораторные признаки желтухи, исключение патологии в соседних с желчевыделительной системой органах,

определение показаний к проведению эндоскопических оперативных вмешательств на БДС и внепечёночных желчевыводящих путях, а также оценка их эффективности. Ультразвуковое сканирование билиарной системы проводили натощак (последний приём пищи не позже 8-10 часов до исследования). В течение 2-3 дней, предшествующих исследованию, исключали приём фармакологических препаратов, влияющих на функции желчного пузыря и сфинктеров; в случае экстренной госпитализации больного, болевого синдрома, механической желтухи обследование выполнялось без предварительной подготовки пациента. УЗИ позволяло получить представление о состоянии печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, выявить признаки и степень билиарной гипертензии, установить наличие конкрементов в желчном пузыре и желчных протоках. Нормальным считали диаметр холедоха 6 мм и менее.

При холедохолитиазе в просвете общего желчного протока определялась одна (или несколько) гиперэхогенных структур с акустической тенью или эффектом дистального ослабления, ниже которых проток чаще всего не визуализировался. Если холедохолитиазу или стенозу БДС сопутствовала билиарная гипертензия, при УЗИ выявлялось расширение холедоха (до 8 мм и более) и внутрипечёночных желчных протоков.

Рентгенологические исследования

Чресфистульное контрастирование желчных путей. Фистулография выполнялась на цифровом рентгенографическом аппарате АРЦ-01-«ОКО», производства ЗАО Научно-исследовательской производственной компании «Электрон», Санкт-Петербург, Россия. Рентгеновский снимок выполняли после введения 10-15 мл 30% раствора контрастного вещества Ультравист-300. На рисунках 9, 10, 11, 12 продемонстрированы результаты чресфистульного контрастирования желчных путей – холедохолитиаз, стеноз БДС.



Рисунок 9 – Фистулография. Холедохолитиаз

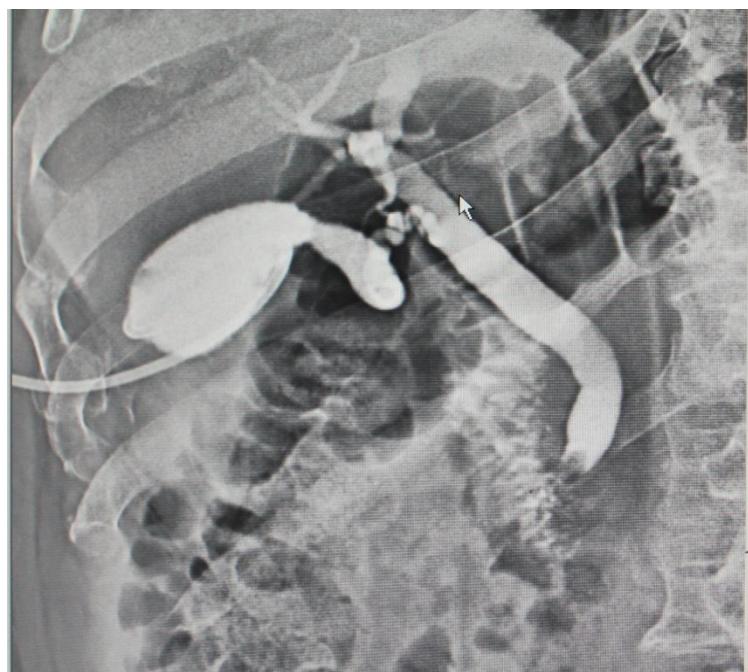


Рисунок 10 – Фистулография. Холедохолитиаз

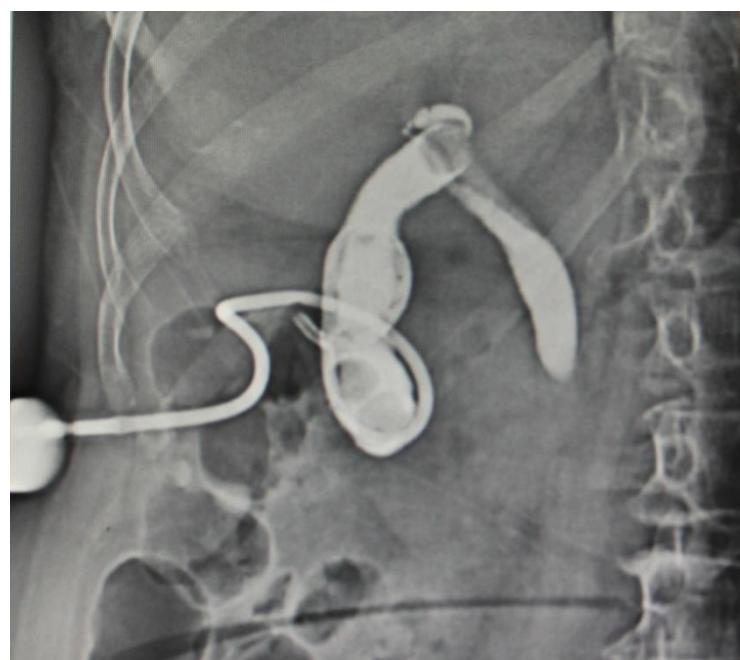


Рисунок 11 – Фистулография. Стеноз БДС



Рисунок 12 – Фистулография. Стеноз БДС

Интраоперационная холангиография (ИОХГ) выполнялась на рентгеновском аппарате с автоматизированным управлением АРА 110/160-01, производства ООО «ГЕОЛИНК-ЭЛЕКТРОНИКС», Москва, Россия. Рентгеновский снимок выполняли после введения 10 мл 30% раствора контрастного вещества Ультравист-300. При диагностике холедохолитиаза и/или стеноза БДС, оперативное вмешательство завершалось наружным дренированием холедоха через культуту пузырного протока по Холстеду; для дренирования использовали полимерный рентгенконтрастный мочеточниковый катетер однократного применения (производства ОАО «Фирма Медполимер», Россия, Санкт-Петербург) соответственно диаметру культуры пузырного протока. В послеоперационном периоде для подтверждения диагноза выполнялась фистулография. На рисунках 13, 14, 15, 16 продемонстрированы результаты ИОХГ – холедохолитиаз, стеноз БДС.

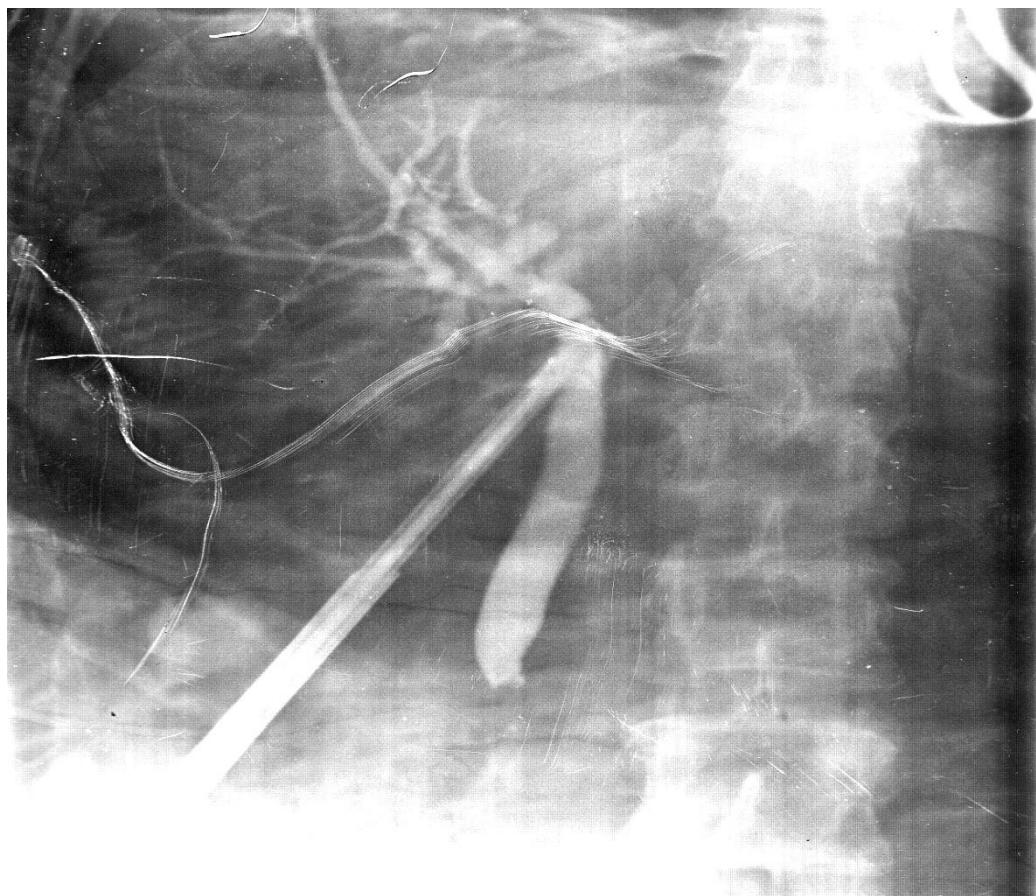


Рисунок 13 – Интраоперационная холангиография. Холедохолитиаз

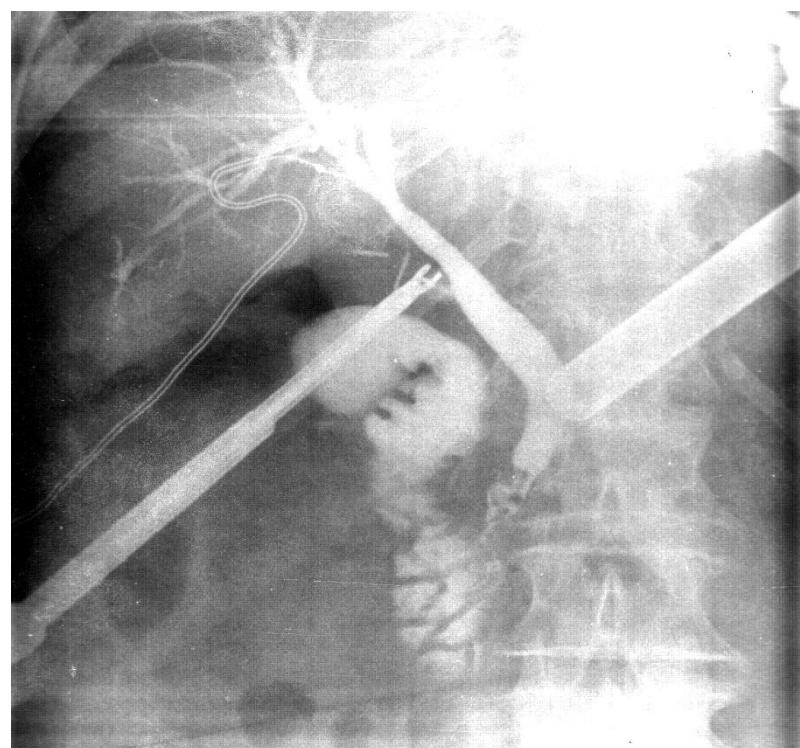


Рисунок 14 – Интраоперационная холангиография. Холедохолитиаз

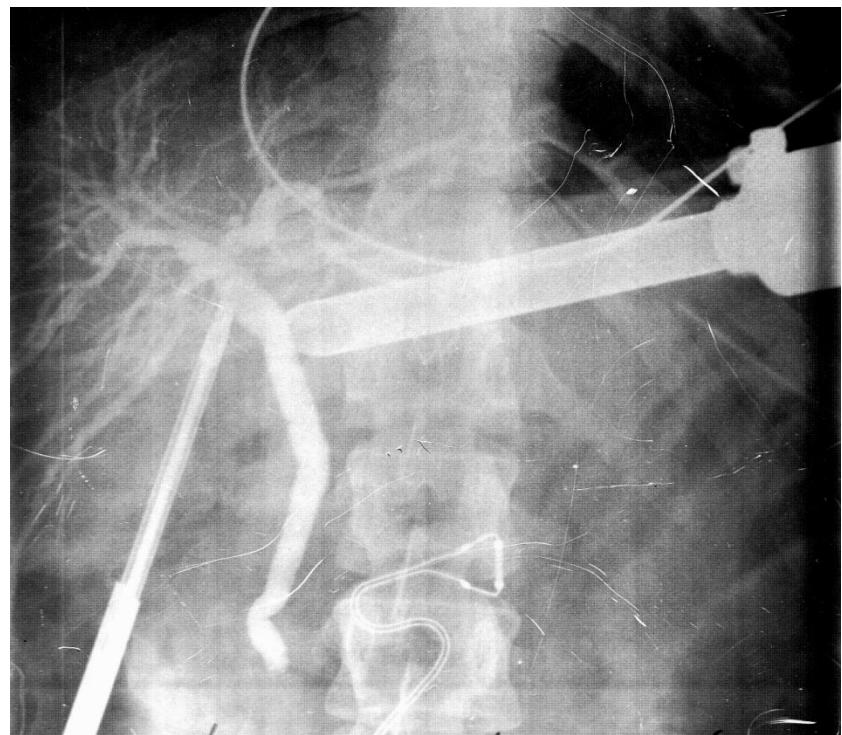


Рисунок 15 – Интраоперационная холангиография. Стеноз БДС

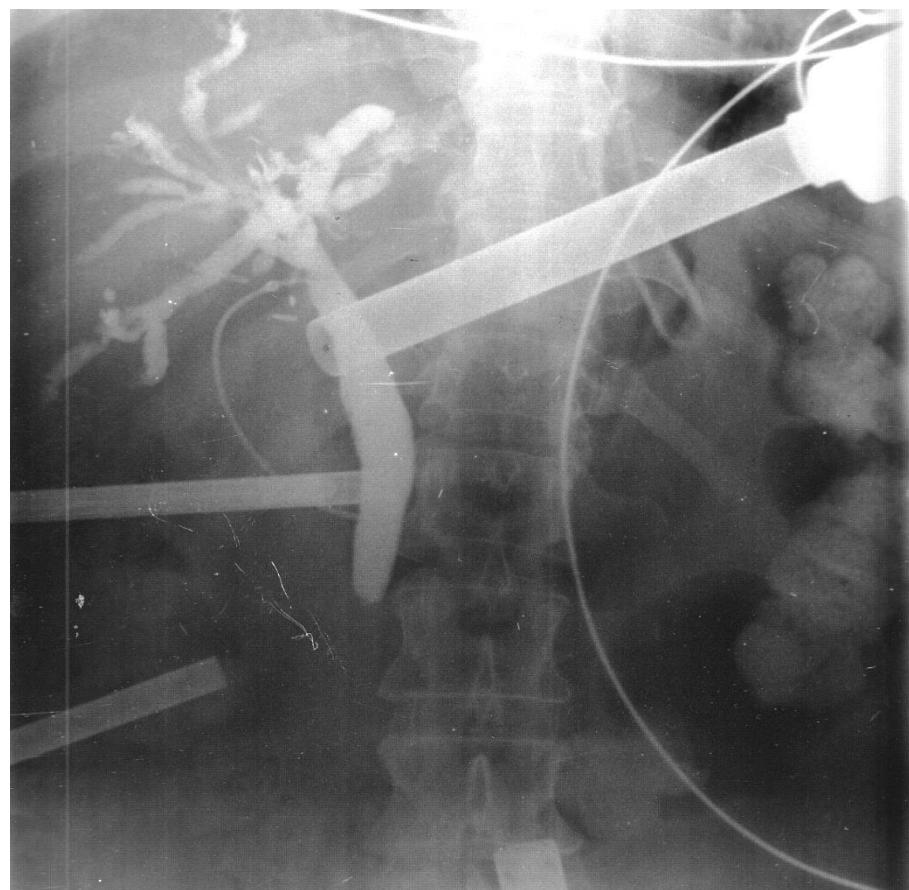


Рисунок 16 – Интраоперационная холангиография. Стеноз БДС

Методика выполнения плановой эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии

Стандартная схема подготовки больного к исследованию включала в себя не менее чем 6-часовой полный голод. После проведения премедикации пациент на каталке подавался в рентгеноперационную. Исследование выполняли в положении больного лёжа на левом боку. Для проведения дуоденоскопии использовался эндоскоп TJF – V70, производства фирмы OLYMPUS (Япония), для проведения папиллосфинктеротомии использовали папиллотом натягивающего типа (Демлинга-Классона) или выдвижного типа (зонд Сома). После введения эндоскопа в нисходящий отдел ДПК производился осмотр БДС. При дуоденоскопии оценивали положение, форму, размеры и макроскопические изменения БДС, а также вид и количество отверстий сосочка, особенности поступления желчи и панкреатического секрета из выводного канала. При обнаружении добавочного дуоденального сосочка также определяли особенности его анатомии, состояние слизистой оболочки и наличие выводного канала. Канюляцию БДС производили стандартными тефлоновыми катетерами (канюлями) различных диаметров. Катетер предварительно заполняли контрастным веществом и вводили в рабочий канал эндоскопа. Информативность ЭРХПГ определялась селективным контрастированием желчных протоков, что зависело в основном от анатомического расположения устья протока на верхушке БДС. Если после пробного введения контраст не поступал в желчные протоки, а сливался в ДПК, и при этом визуализировался только панкреатический проток, катетер оставляли в максимально верхнем положении, а аппарат медленно извлекали. Это изменяло ориентацию конца катетера и облегчало его соскальзывание из наружного отверстия сосочка в устье холедоха. При неэффективности этих технических приемов использовались боковые и вертикальные сгибания конца аппарата. Местоположение катетера контролировалось аспирационной пробой (получение желчи или панкреатического сока). В трудных случаях использовалась ротация эндоскопа и введенного в устье сосочка катетера влево, при этом катетер должен был иметь направление снизу вверх. При безуспешных попытках катетеризации холедоха в течении 4-9 мин предпринимался атипичный доступ в холедох – предварительное рассечение устья, СЭПТ; папиллотомом игольчатого типа осуществляли разрез от отверстия большого сосочка 12-перстной кишки по центру продольной складки до получения отверстия, способного пропустить папиллотом типа Демлинга или Сома. Затем осуществляли изолированную канюляцию общего

желчного протока. В зависимости от задач исследования и характера патологии в желчные протоки под рентгеноскопическим контролем медленно вводили от 10 до 20 мл 30% раствора контрастного вещества (Ультравист-300). После заполнения желчных протоков выполняли серии рентгенограмм в разных проекциях. При анализе холангиограмм оценивали характер заполнения протоков контрастным веществом, изменение диаметра, очертания контуров или направления протоков, а также наличие дефектов наполнения в их просвете и скорость выведения контрастного вещества.

После анализа полученных холангиограмм, определения показаний к проведению эндоскопической папиллотомии и достижения глубокой канюляции гепатикохоледоха, проводилась оценка анатомических условий для проведения папиллотомии. Длина папиллотомического разреза определялась на основании размера Фатерова сосочка, выраженности продольной проксимальной складки, размера конкремента или конкрементов (при холедохолитиазе), формы дистального отдела холедоха, наличия перипапиллярного дивертикула. Для проведения вмешательства струна папиллотома устанавливалась в секторе между 11 и 1 часом. Если струна папиллотома не располагалась в указанном секторе, папиллотомия не выполнялась из-за опасности развития ретродуоденальной перфорации. Вмешательство выполнялось папиллотомами KD – 19Q, KD - 11Q (торцевой), производства фирмы OLYMPUS (Япония) с использованием электрохирургического блока PSD-30, производства фирмы OLYMPUS (Япония). Безопасным расценивали проведение рассечения на длину видимой выступающей части Фатерова сосочка до границы стенки 12-перстной кишки. При недостаточном рассечении сфинктера холедоха и отсутствии визуализации его просвета, разрез продолжался на слизистую 12-перстной кишки. Папиллотомия расценивалась адекватной, если крыша ампулы Фатерова сосочка полностью рассечена, в глубине визуализируется просвет и слизистая дистального отдела холедоха, частично раскрытый папиллотом свободно заходит в холедох через образовавшееся отверстие, отмечается свободное поступление желчи с пузырьками воздуха и/или промывной жидкости.

После проведения папиллотомии проводилась ревизия холедоха с использованием проволочных корзин типа Дормиа FG-22Q, FG-23Q, производства фирмы OLYMPUS (Япония). При отсутствии условий для выполнения литоэкстракции («трудные» камни холедоха) применялось эндопротезирование холедоха как временная мера для осуществления декомпрессии желчевыводящих путей и предотвращения вклинивания камня.

После проведения ЭРХПГ больной транспортировался в палату на каталке. Назначалась инфузионная терапия в объеме: Папаверин 2% — 2,0 мл + 400 мл 0,9% раствора NaCl, Но-шпа 2,0 мл + 400 мл 0,9% раствора NaCl, Калия хлорид 4% 30 мл + 400 мл 5% раствора глюкозы. В случае, если во время исследования применялся атипичный доступ в холедох или был законтрастирован панкреатический проток (то есть вероятность развития острого панкреатита повышалась), то вышеперечисленный объем терапии увеличивался: 5-фторурацил 10 мл + 400 мл 0,9% раствора NaCl, ингибитор протонной помпы (Омепразол) 40 мг + 200 мл 0,9% раствора NaCl, Октреотид 0,01% 1,0 мл п/к, Платифиллин 0,2% 1,0 мл п/к; дополнительно проводилась гипотермия эпигастральной области (пузырь со льдом).

Диагностика острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита

После ЭРХПГ проводилось динамическое наблюдение за состоянием больного, оценивали жалобы, предъявляемые пациентом. В случае развития острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита наиболее частым клиническим проявлением заболевания был болевой синдром, носящий, как правило, интенсивный характер, без светлых промежутков. Наиболее типичной его локализацией являлась эпигастральная область, выше пупка. Обычно боли иррадиировали вдоль реберного края по направлению к спине, иногда в поясницу, грудь и плечи, в левый реберно-позвоночный угол. Часто болевой синдром носил опоясывающий характер. Длительность болевого синдрома варьировала от нескольких часов до нескольких суток. Практически одновременно с болями возможно было развитие многократной, мучительной и не приносящей облегчения рвоты. Несмотря на многократный характер рвоты, рвотные массы никогда не имели застойного (фекального) характера. Также возможно было появление пареза кишечника, который чаще всего был малозаметен, но иногда очень выражен, вплоть до развития динамической кишечной непроходимости. В случае повышения температуры тела последняя чаще носила субфебрильный характер.

При осмотре живота отмечалось его вздутие, преимущественно в верхних отделах. В тяжелых случаях живот был равномерно вздут, болезненен. При глубокой пальпации боли резко усиливались. При пальпации поясничной области, особенно левого реберно-позвоночного угла, возникала выраженная болезненность (симптом Мейо-Робсона). Часто наблюдалась резистентность передней брюшной стенки при отсутствии симптомов раздражения брюшины. Перитонеальные симптомы появлялись значительно позже и были связаны, как правило, с наличием экссудата в

брюшной полости. Часто наблюдалась поперечная болезненная резистентность передней брюшной стенки в проекции поджелудочной железы (симптом Керте). Одним из признаков острого панкреатита являлся феномен отсутствия пульсации брюшного отдела аорты вследствие увеличения в размерах поджелудочной железы и отёка забрюшинной клетчатки (симптом Воскресенского).

Оценивались уровень и длительность амилаземии в динамике после ЭРХПГ. Нормальным уровнем α -амилазы сыворотки крови считали 12-32 мг/мл в час. Первая оценка уровня амилаземии проводилась в 18.00 в день исследования; при наличии клинических проявлений острого панкреатита контроль α -амилазы сыворотки крови проводился раньше. Дальнейшая тактика определялась в зависимости от лабораторных и клинических данных:

А) Повышение уровня α -амилазы крови более чем в 3 раза по сравнению с нормой (более 96 мг/мл в час) и клинические проявления ОП – ситуация расценивалась как ЭРХПГ-индуцированный панкреатит; пациенту проводилась консервативная терапия по схеме ОП, назначался контроль амилаземии на 08.00 следующих суток. При сохраняющейся гиперамилаземии и клинических проявлениях ОП продолжалось проведение консервативной терапии, динамического контроля амилаземии (дважды в сутки, в 08.00 и 18.00).

Б) Повышение α -амилазы крови менее чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы при отсутствии клинических проявлений ОП – ситуация расценивалась как ТГ; пациенту разрешался приём жидкости, назначался контроль амилаземии на 08.00 следующих суток. При развитии клинических проявлений ОП, сохраняющейся гиперамилаземии констатировалось развитие острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита; больному проводилась консервативная терапия по схеме ОП, назначался контроль амилаземии в динамике.

В) Повышение амилазы крови менее чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и наличие клинических проявлений ОП – диагностировался ЭРХПГ-индуцированный панкреатит; пациенту проводилась консервативная терапия по схеме ОП, назначался контроль амилаземии на 08.00 следующих суток. При сохраняющейся гиперамилаземии и клинических проявлениях ОП продолжалось проведение консервативной терапии, динамического контроля амилаземии.

Г) Повышение уровня амилазы крови более чем в 3 раза по сравнению с нормой при отсутствии клиники ОП – диагностировался ЭРХПГ-индуцированный панкреатит; пациенту проводилась консервативная терапия

по схеме ОП, назначался контроль амилаземии на 08.00 следующих суток. При сохраняющейся гиперамилаземии продолжалось проведение консервативной терапии, динамического контроля амилаземии

Д) Отсутствие клинических проявлений острого панкреатита и нормоамилаземия – данных за ЭРХПГ-индуцированный панкреатит нет. Пациенту разрешался приём жидкости, на следующие сутки – энтеральное питание.

Лечение острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита

Тактика лечения больных с острым ЭРХПГ-индуцированным панкреатитом не отличается от таковой при ОП другой этиологии и основывалась на методических рекомендациях «Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения» (под редакцией академика РАН и РАМН В.С.Савельева) и резолюциях IV конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Современные проблемы хирургической гепатологии», 1996 г., г. Тула (симпозиум «Лечение деструктивного панкреатита»), IX конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ, 2002 г., г. Санкт-Петербург (симпозиум «Миниинвазивные технологии в лечении тяжёлых форм острого панкреатита») и XIV международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии», 2007 г., г. Санкт-Петербург (симпозиум «Тяжёлые формы панкреонекроза»).

В ходе лечения осуществлялись следующие основные лечебные мероприятия:

- Голод, гипотермия (пузырь со льдом) на область эпигастриния.
- Установка назогастрального зонда при рвоте и/или парезе кишечника
- Инфузионная терапия.
- Подавление секреции поджелудочной железы (препараты соматотропного гормона (сандостатин, октреотид), 5-фторурацил).
- Профилактика образования стресс-язв (ингибиторы протонной помпы.)
- Адекватное обезболивание (фармпрепараты, по показаниям – эпидуральная анестезия).
- Парентеральное питание на период голода (растворы глюкозы, аминокислот, жировых эмульсий).

Статистические методы оценки результатов

В оценке результатов исследования использована интегрированная система для комплексного статистического анализа и обработки данных в

среде STATISTICA 6.1 Stat_Soft® Inc. (правообладатель лицензии – ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», номер лицензии – AXXR009E747530FAN25). Параллельно все вычисления дублировались вручную с помощью статистических функций в компьютерной программе Microsoft Excel и программы «Педагогическая статистика» с сайта www.mtas.ru

Полученные в ходе исследования количественные и качественные показатели были обработаны методом математической статистики.

Оценки статистической значимости совпадения и различий для экспериментальных данных между группами проводили с использованием критерия χ^2 .

Проведена проверка о нормальном распределении выборочной совокупности по критерию Пирсона.

Для выявления значимых различий средних уровней показателей независимых выборок использовали как параметрический критерий Стьюдента, так и непараметрический критерий Мана-Уитни. Результаты исследований полностью совпали.

Сравнение процентов (долей) осуществлялось с помощью многофункционального Z, аналогичного критерию Стьюдента для долей.

Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

Для определения взаимосвязи между отдельными качественными и количественными показателями использовали двухфакторный дисперсионный анализ.

При этом, если не оговаривалось противное, критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ПОСЛЕ РЕНТГЕНЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА БДС

Проведен анализ вмешательств и их результатов.

Всем пациентам проводилась ЭРХПГ. На основании результатов контрастирования внепечёночных желчных протоков у 94 пациентов группы 1 (78,3%) выполнена ЭПСТ, в 60 (50%) случаях при этом отмечена сложность канюляции БДС, что у 25 (20,8%) больных потребовало выполнение СЭПТ; у 19 пациентов (15,8%) исследование сопровождалось введением контраста в Вирсунгов проток.

У 90 пациентов группы 2 (75%) выполнена ЭПСТ, в 66 (55%) случаях имелась сложность канюляции БДС, 30 (25%) больным при этом выполнено предварительное рассечение устья БДС с целью канюлирования холедоха; Вирсунгов проток контрастирован у 23 (19,2%) больных.

В группе 3 ЭПСТ проведена у 96 больных (80%), затруднения при канюляции БДС отмечены у 60 больных (50%), при этом 25 пациентам (20,8%) выполнено СЭПТ; контрастирование Вирсунгова протока зарегистрировано у 23 (19,2%) больных.

После вмешательства у 16 (13,3 %) больных группы 1 отмечено развитие острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. ТГ зафиксирована у 18 (15%) больных. У 86 (71,3%) пациентов клинических и лабораторных проявлений ОП и ТГ после вмешательства не зарегистрировано. Смертельных исходов не было. На рисунке 17 отображены полученные результаты.

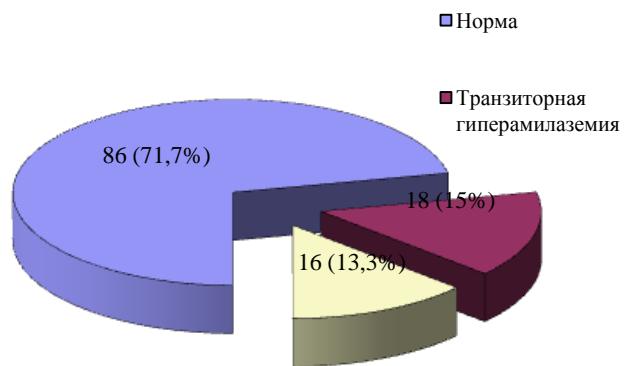


Рисунок 17 – Результаты оперативной эндоскопии БДС у больных группы 1

После ЭРХПГ у 5 (4,2 %) пациентов группы 2 зафиксирован ОП. У 14 (11,7%) больных зарегистрирована ТГ. У 101 (84,1%) пациента клинических и лабораторных проявлений ОП и ТГ после вмешательства не зарегистрировано. Смертельных исходов не было. На рисунке 18 отображены полученные результаты.

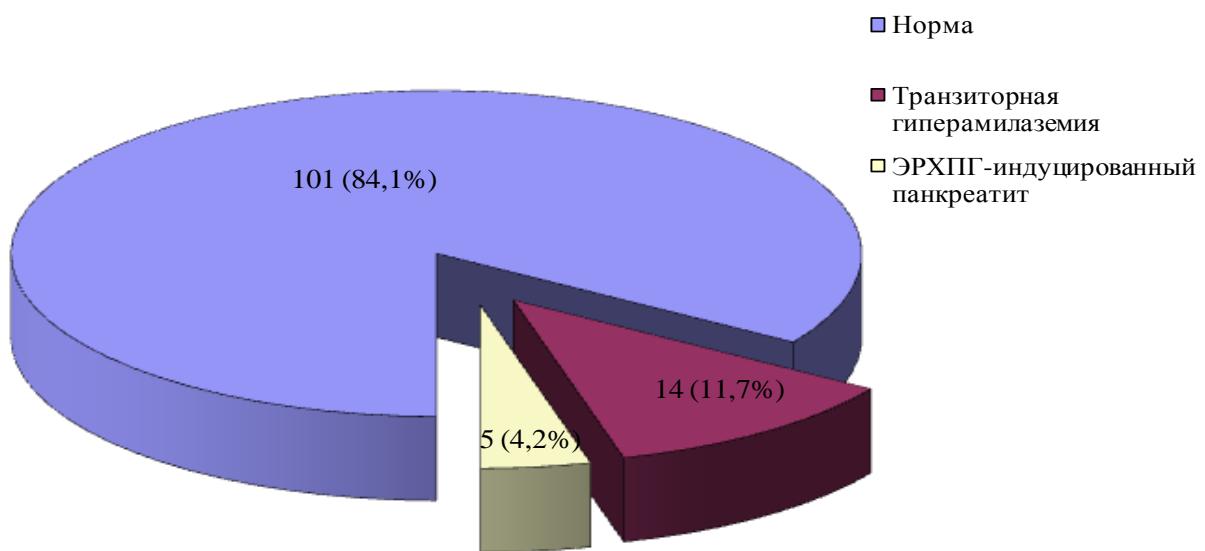


Рисунок 18 – Результаты оперативной эндоскопии БДС у больных группы 2

У пациентов группы 3 ОП после ЭРХПГ развился в 7 (5,9%) случаях, транзиторное повышение уровня сывороточной α -амилазы отмечено у 9 (7,5%) больных. У 104 (86,6%) пациентов клинических и лабораторных проявлений ОП и ТГ после вмешательства не зарегистрировано. Смертельных исходов не было. На рисунке 19 отображены полученные результаты.

С помощью критерия Стьюдента для независимых выборок сравнивались средние значения показателей в исследуемых группах (таблицы 13, 14, 15). Сравнения проводились по формулам одинаковых дисперсий. Этот факт следует из случайности и репрезентативности выборок. Но дополнительная проверка равенства выборочных дисперсий проводилась по критерию Фишера . Дисперсии сравнивались как попарно, так и одновременно по всем трем группам. Выявлено, что различия между группами статистически значимы только по двум параметрам – уровень и длительность гиперамилаземии.

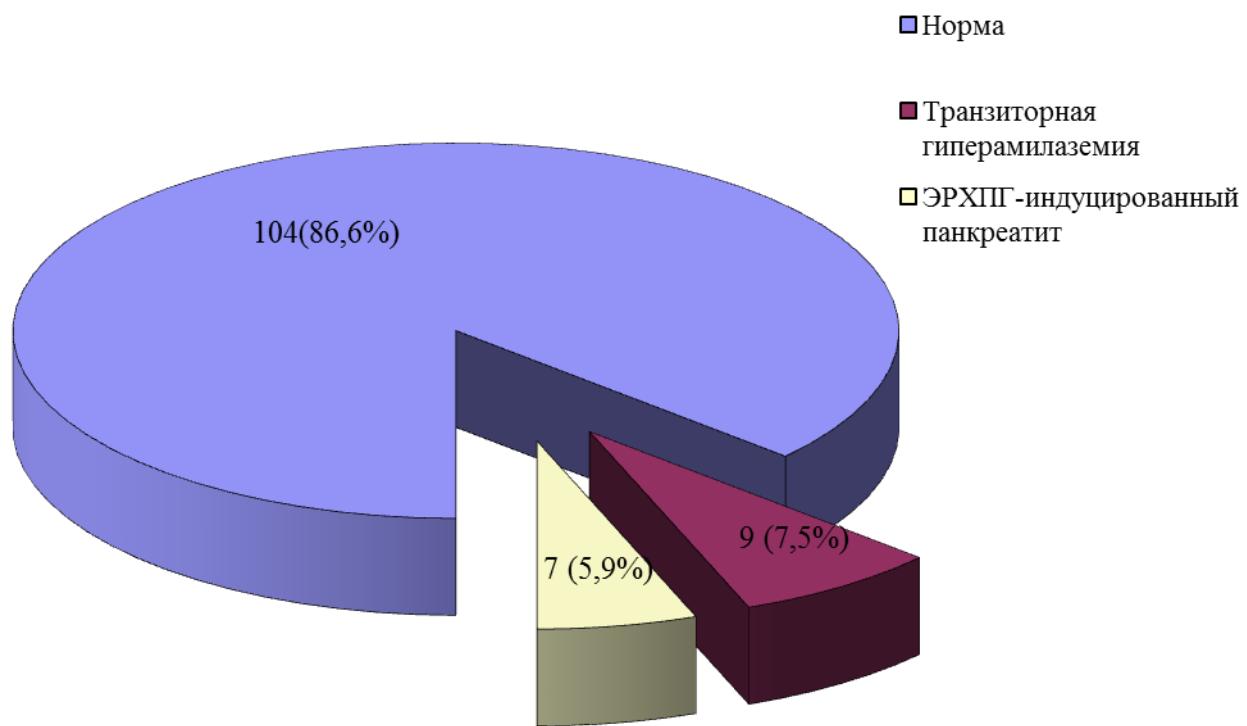


Рисунок 19 – Результаты оперативной эндоскопии БДС у больных группы 3

Таблица 13. Сравнение средних значений показателей с помощью критерия Стьюдента между группой 1 и группой 2

Показатель	Среднее значение показателя в группе		Статистика Стьюдента (t)	Критический уровень при $\alpha = 0,05$
	1	2		
Возраст, лет	62,15	61,375	0,407	Ткр = 1,96
Диаметр холедоха, мм	11,88	11,29	1,254	
Билирубинемия, мкмоль/л	56,308	56,3	0,001	
Длительность гиперамилаземии, суток	0,53	0,25	2,428	
Уровень амилаземии, мг/мл в час	46,487	25,017	2,853	

Критерий Стьюдента показал, что существуют статистически значимые различия в средних значениях показателей длительности и уровня гиперамилаземии. В группе 2 по сравнению с группой 1 статистически

значимо ниже уровень амилазы ($p<0,005$) и длительность амилаземии ($p<0,016$)

Таблица 14. Сравнение средних значений показателей с помощью критерия Стьюдента между группой 1 и группой 3

Показатель	Среднее значение показателя в группе		Статистика Стьюдента (t)	Критический уровень при $\alpha = 0,05$
	1	3		
Возраст, лет	62,158	63,117	-0,506	Ткр = 1,96
Диаметр холедоха, мм	11,88	11,45	0,819	
Билирубинемия, мкмоль/л	56,308	55,1	0,133	
Длительность гиперамилаземии, суток	0,533	0,19	3,056	
Уровень амилаземии, мг/мл в час	46,48667	30,61	1,817	

Анализ результатов, представленных в таблице 14, показал, что в группе 1 по сравнению с группой 3 статистически значимо выше длительность амилаземии ($p<0,002$).

При анализе результатов, представленных в таблице 15, между группой 2 и группой 3 статистически значимых различий не выявлено.

Эти результаты подтверждаются и непараметрическим критерием Мана-Уитни, который применялся также для сравнения двух независимых выборок равного объёма.

Таблица 15. Сравнение средних значений показателей с помощью критерия Стьюдента между группой 2 и группой 3

Показатель	Среднее значение показателя в группе		Статистика Стьюдента (t)	Критический уровень при $\alpha = 0,05$
	2	3		
Возраст, лет	61,375	63,117	-0,859	Ткр = 1,96
Диаметр холедоха, мм	11,29	11,45	-0,485	
Билирубинемия, мкмоль/л	56,3	55,1	0,133	
Длительность гиперамилаземии, суток	0,25	0,19	0,722	
Уровень амилаземии, мг/мл в час	25,017	30,608	-0,819	

Сравнение процентов в исследуемых группах больных осуществлялось с помощью критерия z, аналогичного критерию Стьюдента для долей [18].

$$Z_{\text{эмп}} = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{p * (1 - p) * \frac{2}{120}}}$$

где p_1 и p_2 – доли в группах, а p – средняя доля в генеральной совокупности, которая оценивается формулой:

$$p = \frac{n_1 + n_2}{240}$$

Например, для оценки доли болевого синдрома: $p = (38+25)/240 = 0,263$ и

$$Z_{\text{эмп}} = \frac{0,3167 - 0,2083}{\sqrt{0,263 * (1 - 0,263) * \frac{2}{120}}} = 1,$$

Анализ результатов, представленных в таблице 16, позволяет сделать следующие выводы. В группе 1 по сравнению с группой 2 и группой 3 у большего процента больных наблюдался болевой синдром, тошнота и рвота. Статистически значимых различий в других показателях выявлено не было.

В таблице 16 представлен сравнительный процентный анализ значений показателей в трех исследуемых группах больных.

Таблица 16. Анализ наличия различий в долях наблюдаемых показателей у больных

Показатель	Группа			Стат-ка z: 1:2	Стат-ка z: 1:3	Стат-ка z: 2:3
	1 (120 чел)	2 (120 чел)	3 (120 чел)			
Женщины	94 (78,33%)	91 (75,83%)	94 (78,33%)	0,4607	-0,4607	0,0000
Мужчины	26 (21,67%)	29 (24,17%)	26 (21,67%)	-0,4607	0,4607	0,0000
Сложность канюляции	60 (50%)	66 (55%)	60 (50%)	-0,7756	0,7756	0,0000
СЭПТ	25 (20,83%)	30 (25%)	25 (20,83%)	-0,7679	0,7679	0,0000
Контрастирова ние вирсунгова протока	19 (15,83%)	23 (19,17%)	23 (19,17%)	-0,6795	0,0000	0,6795
Желтуха	56 (46,67%)	64 (53,3%)	53 (44,17%)	-1,0328	1,4205	-0,3889
Болевой синдром	38 (31,67%)	25 (20,83%)	24 (20%)	1,9072	0,1601	-2,0646
Тошнота	15 (12,5%)	9 (7,5%)	4 (3,33%)	1,2910	1,4259	-2,6298
Рвота	8 (6,67%)	4 (3,33%)	1 (0,83%)	1,1847	1,3558	-2,3784
Повышение температуры тела	4 (3,33%)	4 (3,33%)	3 (2,5%)	0,0000	0,3836	-0,3836

В таблице 17 представлено распределение по уровням амилаземии в каждой из исследуемой групп больных.

Таблица 17 – Распределение больных по уровню амилаземии

Уровень амилаземии	Группа больных			Стат-ка z: 1:2	Стат-ка z: 1:3	Стат-ка z: 2:3
	1	2	3			
Норма	86 (71,67%)	101 (84,17%)	104 (86,67%)	-2,3342	-0,5487	2,8610
Транзиторная амилаземия	18 (15%)	14 (11,67%)	9 (7,5%)	0,7596	1,0964	-1,8386
Острый панкреатит	16 (13,3%)	5 (4,17%)	7 (5,83%)	2,5129	-0,5923	-1,9736

Анализ результатов, представленных в таблице 17 позволяет сделать следующие выводы. В группе 2 и группе 3 по сравнению с группой 1 у большего процента больных не наблюдается амилаземии ($p<0,01$). В то время как в группе 1 у больных чаще наблюдается транзиторная амилаземия и реактивный панкреатит, чем у больных группы 2 и группы 3. Статистически значимых различий между группами 2 и 3 не выявлено.

Для каждой из исследуемых групп вычислен коэффициент корреляции Пирсона между предполагаемыми факторами риска развития острого панкреатита после рентгенэндоскопических вмешательств на БДС.

Таблица 18. Коэффициент корреляции Пирсона между предполагаемыми факторами риска развития острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита у больных группы 1

	Пол	Сложность канюляции	Возраст	Ширина холедоха	Билирубиния	Контрастирование Вирсунгова протока	Гиперамиаземия	Длительность амилаземии
Пол	1							
Сложность канюляции	0,017	1						
Возраст	-0,174	-0,238	1					
Ширина холедоха	-0,052	-0,086	0,118	1				
Билирубинемия	-0,130	0,107	-0,129	-0,078	1			
Контрастирование Вирсунгова протока	0,062	0,388	-0,200	-0,239	-0,038	1		
Гиперамиаземия	0,178	0,260	-0,264	-0,110	-0,073	0,297	1	
Длительность амилаземии	0,048	0,111	-0,262	-0,106	0,059	0,365	0,846	1

Таблица 19 – Коэффициент корреляции Пирсона между предполагаемыми факторами риска развития острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита у больных группы 2

Факторы риска	Пол	Сложность канюляции	Возраст	Ширина холедоха	Билирубиния	Контрастирование Вирсунгова протока	Гиперамиаземия	Длительность амилаземии
Пол	1							
Сложность канюляции	-0,041	1						

Возраст	-0,231	-0,053	1					
Ширина холедоха	-0,055	-0,095	0,175	1				
Билирубинемия	-0,216	-0,016	0,055	0,091	1			
Контрастирование Вирсунгова протока	-0,022	0,398	-0,142	-0,172	-0,005	1		
Гиперамиаземия	0,085	0,213	-0,219	-0,095	-0,031	0,345	1	
Длительность амилаземии	0,0703	0,096	-0,157	-0,080	-0,031	0,353	0,887	1

Таблица 20 – Коэффициент корреляции Пирсона между предполагаемыми факторами риска развития острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита у больных группы 3

Факторы риска	Пол	Сложность канюляции	Возраст	Ширина холедоха	Билирубинемия	Контрастирование Вирсунгова протока	Гиперамиаземия	Длительность амилаземии
Пол	1							
Сложность канюляции	0,162	1						
Возраст	-0,069	-0,118	1					
Ширина холедоха	0,153	-0,065	0,117	1				
Билирубинемия	-0,068	-0,005	-0,107	0,096	1			
Контрастирование Вирсунгова протока	0,051	0,487	-0,108	-0,144	0,040	1		
Гиперамиаземия	0,058	0,181	-0,116	0,115	0,025	0,308	1	
Длительность амилаземии	0,051	0,093	-0,047	0,217	-0,042	0,321	0,900	1

В каждой из исследуемых групп выявлены следующие виды корреляций:

1. Положительная корреляция «сложность — контраст», т. е. чем

больше затруднений было при попытке изолированной канюляции общего желчного протока, тем чаще выполнялась контрастирование Вирсунгова протока (то есть ошибочное введение контраста в проток поджелудочной железы, что при данном вмешательстве является нежелательным действием и увеличивает частоту развития ОП).

2. Положительная корреляция «сложность — амилаза», т. е., чем больше затруднений было при попытке изолированной канюляции общего желчного протока, тем чаще было отмечено повышение уровня амилазы крови больного (то есть развитие ТГ или ОП).

3. Отрицательная корреляция «возраст — амилаза», т. е. чем больше возраст пациента, тем меньше уровень повышения амилазы у больного. Это подтверждает тот факт, что частота развития ОП после ЭРХПГ у больных тем меньше, чем больше возраст пациента.

4. Положительная корреляция «контраст — амилаза», т. е., чем чаще вводился контраст в проток поджелудочной железы (что при данном вмешательстве является нежелательным действием), тем чаще отмечено повышение амилазы крови, то есть развитие ТГ или ОП. Подтверждает тот факт, что контрастирование протока поджелудочной железы является фактором, повышающим вероятность развития ЭРХПГ-индуцированного острого панкреатита.

5. Положительная корреляция «контраст — длительность». Также подтверждает тот факт, что контрастирование протока поджелудочной железы является фактором, повышающим вероятность развития ОП после ЭРХПГ. Чем чаще контраст вводится в Вирсунгов проток, тем более длительный срок отмечалось повышение амилазы крови.

Корреляции между диаметром холедоха и уровнем билирубинемии не выявлено.

С помощью критерия Стьюдента для независимых выборок исследовалось влияние проводимых манипуляций в ходе ЭРХПГ на уровень α -амилазы сыворотки крови в каждой отдельной группе больных (таблицы 21, 22, 23).

Результаты применения критерия Стьюдента позволяют сделать вывод о том, что в группе 1 все особенности оперативного эндоскопического вмешательства на БДС привели к статистически значимому повышению α -амилазы сыворотки крови.

В таблице 21 приведено сравнение средних уровней α -амилазы сыворотки крови в группе 2 в зависимости от особенностей оперативной эндоскопии БДС.

Таблица 21. Сравнение средних уровней α -амилазы сыворотки крови в группе 1 в зависимости от особенностей оперативной эндоскопии БДС

Особенность оперативной эндоскопии БДС	Средний уровень α -амилазы крови в группе больных, мг/мл в час		Критерий Стьюдента (t)	Критический уровень при $\alpha = 0,05$	
Сложная канюляция БДС	Да	Нет	2,55	Ткр = 1,96	
	62,9	30,07			
Проведение СЭПТ	Да	Нет	4,41		
	99,12	32,64			
Контрастирование Вирсунгова протока	Да	Нет	3,37		
	95,47	37,27			

Таблица 22. Сравнение средних уровней α -амилазы сыворотки крови в группе 2 в зависимости от особенностей оперативной эндоскопии БДС

Особенность оперативной эндоскопии БДС	Средний уровень α -амилазы крови в группе больных, мг/мл в час		Критерий Стьюдента (t)	Критический уровень при $\alpha = 0,05$	
Сложная канюляция БДС	Да	Нет	2,55	Ткр = 1,96	
	33,28	14,9			
Проведение СЭПТ	Да	Нет	- 0,327		
	22,93	25,7			
Контрастирование Вирсунгова протока	Да	Нет	3,9		
	52,78	18,43			

Анализ результатов, представленных в таблице 22, позволяет сделать вывод о том, что в группе 2 все особенности оперативных эндоскопических вмешательств, кроме проведения супрапрапапиллярной эндоскопической папиллотомии, приводят к повышения α -амилазы сыворотки крови.

В таблице 23 приведены аналогичные результаты для группы 3.

Таблица 23. Сравнение средних уровней α -амилазы сыворотки крови в группе 3 в зависимости от особенностей оперативной эндоскопии БДС

Особенность оперативной эндоскопии БДС	Средний уровень α -амилазы крови в группе больных, мг/мл в час		Критерий Стьюдента (t)	Критический уровень при $\alpha = 0,05$	
Сложная канюляция БДС	Да	Нет	1,99	Ткр = 1,96	
	41,97	19,25			
Проведение СЭПТ	Да	Нет	2,06		
	53,4	22,16			
Контрастирование Вирсунгова протока	Да	Нет	3,5		
	70,26	21,2			

Результаты применения критерия Стьюдента позволяют сделать вывод о том, что в группе 3 все особенности оперативных эндоскопических вмешательств на БДС привели к статистически значимому повышению α -амилазы сыворотки крови.

При анализе результатов исследований отмечено повышение α -амилазы сыворотки крови у различных групп больных.

Таблица 24. Уровень амилаземии в различных группах больных

Группы	<32 мг/мл в ч	32-95 мг/мл в ч	>95 мг/мл в ч	Сумма
Группа 1	87	16	17	120
Группа 2	101	14	5	120
Группа 3	104	10	6	120
Сумма	292	40	28	360

Если бы примененные методы медикаментозной профилактики исследования не влияли на результат, то данные таблицы 24 ожидаемых результатов выглядела следующим образом (таблица 25):

Таблица 25. Ожидаемые результаты уровня амилаземии в различных группах больных при теоретическом отсутствии эффекта от проводимой премедикации

Группы	<32 мг/мл в ч	32-95 мг/мл в ч	>95 мг/мл в ч	Всего
Группа 1	97,33	13,33	9,33	120,00
Группа 2	97,33	13,33	9,33	120,00
Группа 3	97,33	13,33	9,33	120,00
Итого	292	40	28	360

Ожидаемые значения рассчитывались следующим образом: если бы эффект от профилактики был одинаков во всех трех группах, то доля больных с амилазой до 32 ед. от всех больных в группе составила бы $292/360 = 0,811$ или 81,1 %, от 32 до 95: $40/360 = 0,1111$ или 11,1% и свыше 95 ед.: $28/360 = 0,0778$ или 7,8%.

В группе 120 человек и эти проценты должны были дать соответственно 97,3; 13,3 и 9,3 человек с соответствующим уровнем амилазы крови.

Оценив эти две таблицы по критерию χ^2 со степенями свободы $v = (n-1)*(m-1) = (3-1)*(3-1) = 4$ и уровнем значимости 0,05, получим, что при

$$\chi^2_{\text{эмп}} = \sum \frac{(n_i - o_i)^2}{o_i} = \frac{(87 - 97,33)^2}{97,33} + \frac{(16 - 13,33)^2}{13,33} + \dots + \frac{(6 - 9,33)^2}{9,33} = 12,59$$

критическое значение этого параметра равно 9,5. А, значит, результаты лечения значимо отличаются и по этому параметру [18].

Здесь n_i – наблюдаемое число в клетке таблицы, o_i – ожидаемое число в той же клетке, n – число строк таблицы, m – число столбцов.

Таким образом, в настоящее время сохраняется высокая частота развития острого панкреатита и транзиторной гиперамилаземии после проведения ЭРХПГ. На основании полученных данных можно сделать вывод о статистически значимом снижении частоты развития острого панкреатита и транзиторной гиперамилаземии после применения расширенной

медикаментозной премедикации ЭРХПГ (за 30 минут до вмешательства - атропина сульфат 0,1% — 1,0 мл в/м, димедрол 1% — 1,0 мл в/м, промедол 2% — 1,0 мл в/м, дроперидол 0,25% — 2,0 мл в/м; за 60 мин до проведения ЭРХПГ - нитросорбид 10 мг сублингвально). Расширение премедикации за счёт введения ингибитора протонной помпы эзомепразола не продемонстрировало уменьшения частоты развития острого панкреатита и транзиторной гиперамилаземии после ЭРХПГ. Доказано, что факторами риска развития острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита являются молодой возраст больного, наличие сложностей при канюляции БДС, проведение атипичной папиллосфинктеротомии, введение контраста в вирсунгов проток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно литературным данным, желчнокаменная болезнь является одним из распространенных заболеваний органов пищеварения, частота возникновения которого увеличивается с возрастом пациентов. Распространенность данного заболевания обуславливает высокую частоту осложненных форм заболевания, в частности холедохолитиаза (8-60% больных ЖКБ) и стеноза БДС (до 35% пациентов), приводящих к нарушению пассажа желчи по желчным протокам, механической желтухе, холангиту. Запоздалое разрешение механической желтухи приводит к нарастанию осложнений и летальности в геометрической прогрессии. В настоящее время наиболее востребованным методом хирургического лечения доброкачественной билиарной патологии, сопровождающейся нарушением оттока желчи, является ЭРХПГ с различным объемом оперативных вмешательств на БДС. Самым частым осложнением ЭРХПГ является развитие ОП (3,4-39%). При анализе данных литературных источников выявлены отсутствие унифицированных подходов к профилактике острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита и продолжающийся поиск вида медикаментозной профилактики развития данного осложнения. Актуальна необходимость определения факторов риска развития острого панкреатита после ЭРХПГ.

Обобщенный опыт проведения премедикации острого панкреатита после оперативной эндоскопии БДС позволил оценить результаты применения различных схем медикаментозной профилактики развития острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, определить длительность и степень гиперамилаземии после различных объемов премедикации, выявить факторы, влияющие на развитие данного осложнения у пациентов, перенесших эндоскопическое вмешательство на БДС.

Использование премедикации в объеме - атропина сульфат 0,1% — 1,0 мл в/м + димедрол 1% — 1,0 мл в/м + промедол 2% — 1,0 мл в/м + дроперидол 0,25% — 2,0 мл в/м — за 30 минут до вмешательства и нитросорбид 10 мг сублингвально за 60 минут до ЭРХПГ — позволяет статистически значимо уменьшить частоту развития острого панкреатита, длительность гиперамилаземии. Дополнительное включение в схему премедикации ингибитора протонной помпы не позволяет статистически значимо уменьшить частоту развития острого панкреатита после ЭРХПГ.

Факторами риска развития панкреатита после эндоскопических вмешательств на БДС являются молодой возраст больного, затруднения при попытке изолированной канюляции общего желчного протока, применение атипичного доступа при канюляции БДС, контрастирование вирсунгова протока в ходе вмешательства, нормальный уровень билирубина. Выявление факторов развития данного осложнения у пациентов дает возможность прогнозирования течения послеоперационного периода. Проведенное исследование определяет место для применения данного объема медикаментозной профилактики острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита в лечебной практике.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита являются молодой возраст пациента, наличие сложностей при канюляции БДС, проведение атипичной (супрапапиллярной) папиллотомии, введение контраста в вирсунгов проток. Пол больного, диаметр гепатикохоледоха (по данным УЗИ органов брюшной полости) и уровень билирубина сыворотки крови статистически значимо не увеличивают риск развития острого панкреатита после рентгенэндоскопических вмешательств на БДС.
2. После оперативной эндоскопии БДС при стандартной премедикации в 13,3% случаев развивается острый ЭРХПГ-индуцированный панкреатит и в 15% транзиторная гиперамилаземия
3. Дополнение стандартной премедикации дроперидолом и нитросорбидом статистически значимо снижает частоту развития острого панкреатита и транзиторной гиперамилаземии после оперативной эндоскопии БДС
4. Расширение премедикации введением ингибитора протонной помпы эзомепразола не сопровождается статистически значимым снижением частоты развития острого панкреатита и транзиторной гиперамилаземии после оперативной эндоскопии БДС

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывать факторы риска развития острого панкреатита, связанные с пациентом, перед планированием рентгенэндоскопических вмешательств на БДС. При наличии факторов риска – решение вопроса о возможности применения других методов визуализации внепечёночных желчных путей (магнитно-резонансная холангиография, эндоскопическая ультрасонография).
2. Для премедикации ЭРХПГ использовать схему медикаментозной подготовки: за 30 минут до вмешательства: атропина сульфат 0,1 % — 1,0 мл в/м, димедрол 1% — 1,0 мл в/м, промедол 2% — 1,0 мл в/м, дроперидол 0,25 % — 2,0 мл в/м; за 60 мин до проведения ЭРХПГ - нитросорбид 10 мг сублингвально

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

γ -ГТП	Гамма-глутамилтранспептидаза		
ESGE	Европейская	Ассоциация	Гастроинтестинальной Эндооскопии
БДС	Большой дуоденальный сосочек		
ЖКБ	Желчнокаменная болезнь		
ИОХГ	Интраоперационная холангиография		
МРХПГ	Магниторезонансная холангиопанкреатография		
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография		
ОЖП	Общий желчный проток		
ОП	Острый панкреатит		
РДП	Ретродуоденальная перфорация		
СЭПТ	Супрапапиллярная эндооскопическая папиллотомия		
ТГ	Транзиторная гиперамилаземия		
УЗИ	Ультразвуковое исследование		
ФГДС	Фиброгастродуоденоскопия		
ЩФ	Щелочная фосфатаза		
ЭБПД	Эндооскопическая баллонная папиллодилатация		
ЭПСТ	Эндооскопическая папиллосфинктеротомия		
ЭРХПГ	Эндооскопическая	ретроградная	
	холангиопанкреатография		

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ ранних эндоскопических вмешательств на БДС и желчевыводящих протоков при остром билиарном панкреатите / С. И. Филиппов, В. Б. Колокольцев, Р. А. Арестович, А. И. Малюк // Новые технологии в хирургии : тр. междунар. хирург. конгр. – Ростов н/Д, 2005. – С. 249.
2. Анисимова А.А. Экспериментально-гистологическое обоснование применения тиоктовой кислоты в лечении острого панкреатита // Авт. канд. наук.- 2016.-с.32.
2. Арапова, М. В. Хирургическое лечение больных механической желтухой (обзор литературы) / М. В. Арапова, В. А. Кузнецов // Вестн. эксперим. и клин. Хирургии. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 168-173.
- Анищенко В.В., Ким Д.А., Ковган Ю.М./Тактические аспекты в лечении больных с тяжелым острым некротизирующим панкреатитом//Мат.межрегиональной конф. «Акт. вопросы современной хирургии».-Кемерово.-2016.-с.18-21.
3. Барановский, А. М. Билиарнозависимый панкреатит / А. М. Барановский, О. Протопопова, П. Селиверстов // Врач. – 2011. – № 4. – С. 30-35.
4. Бикмухаметов, А. Ф. Восстановительные методы коррекции нарушения желчеоттока у больных желчнокаменной болезнью: обзор литературы / А. Ф. Бикмухаметов // Казан. мед. журн. – 2004. – Т. 85, № 1. – С. 49-53.
5. Бобоев, Б. Д. Мининвазивные методы в диагностике и лечении холедохолитиаза / Б. Д. Бобоев, Ф. И. Махмадов, Б. А. Икрамов // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 59-63.
6. Бобоев, Б. Д. Роль эндоскопической ультрасонографии в диагностике холедохолитиаза и воспалительных структур желчных протоков / Б. Д. Бобоев // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2012. – № 3. – С. 39-41.
7. Брискин, Б. С. Хирургическая тактика при остром холецистите и холедохолитиазе, осложнённом механической желтухой у больных пожилого и старческого возраста / Б. С. Брискин // Анналы хирург. гепатологии. – 2008. – № 3. – С. 15-19.
- Бухвалов А.Г. Малоинвазивное хирургическое лечение острого тяжелого панкреатита, осложнённого инфицированным панкреонекрозом и ретроперитонеонекрозом // Авт докт. дисс.-2016.- с. 47.
8. Быстров, С. А. Мининвазивные вмешательства при остром холецистите, осложненном механической желтухой / С. А. Быстров, Б. Н. Жуков // Мед. альманах. – 2011. – № 2. – С. 87-89.
9. Быстровская, Е. В. Патогенетические и диагностические аспекты постхолецистэктомического синдрома / Е. В. Быстровская, А. А. Ильченко // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2009. – № 3. – С. 69-80.
10. Быстровская, Е. В. Частота холедохолитиаза при постхолецистэктомическом синдроме / Е. В. Быстровская, Ю. Н. Орлова // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2008. – № 3. – С. 33-36.
11. Васильев, Ю. В. Дисфункция сфинктера Одди как один из факторов развития хронического панкреатита: лечение больных / Ю. В. Васильев // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5, № 5. – С. 28-31.
12. Васильев, Ю. В. Желчнокаменная болезнь и билиарный панкреатит: патогенетические и клинические аспекты / Ю. В. Васильев, Н. С. Живаева // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2008. – № 7. – С. 9-17.
13. Ветшев, П. С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция) / П. С. Ветшев // Анналы хирург. гепатологии. – 2011. – № 3. – С. 50-57.
14. Ветшев, П. С. Хирургическое лечение холедохолитиаза: незыблевые принципы, щадящие технологии / П. С. Ветшев, А. М. Шулутко, М. И. Прудков // Хирургия. – 2005. – № 8. – С. 91-93.

15. Галкин, В. А. Современные представления о патогенезе холелитиаза как основа принципов профилактики билиарной патологии / В. А. Галкин // Терапевт. арх. – 2003. – № 1. – С. 6-9.
16. Галлингер, Ю. И. Эндоскопическая механическая литотрипсия в лечении холедохолитиаза : методическое руководство для врачей эндоскопистов, хирургов, гастроэнтерологов / Ю. И. Галлингер, М. В. Хрусталева. – М., 2006. – 34 с.
17. Гальперин, Э. И. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин, П. С. Ветшев. – М.: Видар, 2009. – 568 с.
18. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
19. Гмурман, В. Е. Руководство к решению задач по теории вероятностей и математической статистике : учеб. пособие для студентов вузов / В. Е. Гмурман. – М. : Высш.шк., 1998. – 400 с.
3. Губергриц, Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. – Донецк: «Лебедь», 2000. – 416 с.
20. Дерябина, Е. А. Повышение безопасности лечебных эндоскопических ретроградных холангиопанкреатографий у больных с доброкачественными обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей / Е. А. Дерябина, Г. И. Братникова, А. В. Васильев // Мед. визуализация. – 2010. – № 2. – С. 73-80.
21. Диагностические и лечебные эндоскопические вмешательства при парапапиллярном дивертикуле двенадцатиперстной кишки / А. Е. Котовский, Г. А. Уржумцева, К. Г. Глебов и др. // Анналы хирург. гепатологии. – 2009. – № 1. – С. 68-74.
22. Диагностический алгоритм при рецидивном и резидуальном холедохолитиазе / Р. М. Гарипов, Р. З. Латыпов, А. Р. Титов, Р. Д. Нажипов // Мед. вестн. Башкортостана. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 48-50.
23. Дискуссионные вопросы хирургических вмешательств на большом сосочке двенадцатиперстной кишки / А. С. Балалыкин, В. Д. Балалыкин, В. В. Гвоздик и др. // Анналы хирург. гепатологии. – 2007. – № 4. – С. 45-53.
24. Дискутабельные вопросы нетипичной эндоскопической папиллотомии / Д. Н. Ульянов, Д. А. Балалыкин, А. С. Балалыкин и др. // Воен.-мед. журн. – 2007. – № 8. – С. 34-39.
25. Ермаков, Е. А. Мининвазивные методы лечения желчнокаменной болезни, осложнённой нарушением проходимости желчных протоков (обзор) / Е. А. Ермаков, А. Н. Лищенко // Хирургия. – 2003. – № 6. – С. 68-74.
26. Желчнокаменная болезнь / С. А. Дадвани, П. С. Ветшев, А. М. Шулутко, М. И. Прудков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 175 с.
27. Желчнокаменная болезнь. Холедохолитиаз (обзор зарубежной литературы) / Ю. В. Балагуров, Е. Ж. Покровский, А. М. Станкевич, О. И. Коньков // Вестн. Иван. мед. акад. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 45-50.
28. Заруцкая, Н. В. Малоинвазивные вмешательства в лечении желчнокаменной болезни, осложнённой механической желтухой: обзор литературы / Н. В. Заруцкая, В. В. Бедин, В. И. Подолужный // Медицина в Кузбассе. – 2006. – № 2. – С. 3-7.
29. Ильченко, А. А. Билиарный панкреатит / А. А. Ильченко // Рус. мед. журн. 2012. – Т. 20, № 15. – С. 803-807.
30. Ильченко, А. А. Достижения, спорные и нерешенные вопросы билиарной патологии / А. А. Ильченко // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2008. – № 5. - С. 4-10.
31. Ильченко, А. А. Холедохолитиаз: этиология, патогенез, диагностика (обзор литературы) / А. А. Ильченко, Е. В. Быстровская // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2003. – № 2. – С. 40-46.
32. Ильченко, А. А. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография: возможна ли

- эффективная профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита? / А. А. Ильченко // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2008. – № 3. – С. 62-71.
33. Карпачев, А. А. Малоинвазивные методы лечения «крупного» холедохолитиаза / А. А. Карпачев, А. В. Прокофьева // Фундам. исследования. – 2007. – № 2. – С. 90-92.
- Коротко Г.Ф. Физиология системы пищеварения. Краснодар: Изд-во ООО БК «Группа Б», 2009. – 608 с
34. Костюченко, М. В. Холедохолитиаз у лиц пожилого и старческого возраста: тактика ведения в стационаре хирургического профиля / М. В. Костюченко, В. С. Швидко // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2010. – № 12. – С. 78-80.
- Кормишкин А.Е. Обоснование новых схем предупреждения тромбогеморрагических осложнений на ранних стадиях острого панкреатита // Авт. канд. дисс.- 2016.- с.24.
35. Кукош, М. В. Острый холецистит / М. В. Кукош, А. П. Власов. – М.: Наука, 2009. – 308 с.
36. Кулиш, В. А. Применение миниинвазивных технологий в лечении больных с осложненным острым холециститом / В. А. Кулиш, А. Я. Коровин, Е. Н. Балаклеец // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2012. – Т. V, № 2. – С. 277-281.
37. Лейшнер, У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / У. Лейшнер. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 264 с.
- Лобанов Л.С. Лапароскопические критерии в оценке прогноза тяжести течения острого панкреатита при ферментативном перитоните/ Авт. канд. дисс.-Новосибирск,2017.-с.22.
38. Майстренко, Н. А. Холедохолитиаз / Н. А. Майстренко, В. В. Стукалов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000. – 288 с.
39. Малоинвазивные методы в комплексном лечении печеночной недостаточности при механической желтухе у больных холедохолитиазом / И. С. Малков, В. Н. Коробков, А. П. Киршин, И. Ф. Шарафисламов // Материалы Всероссийской конференции хирургов. – Н. Новгород, 2009. – С. 118-119.
40. Малоинвазивные технологии в лечении желчнокаменной болезни, осложненной поражением внепечёночных желчных путей и большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки / А. Е. Борисов, В. П. Земляной, С. Л. Непомнящая, В. Б. Мосягин // Анналы хирург. гепатологии. – 2004. – № 2. – С. 22-30.
41. Мантуров, О. В. Курс высшей математики: Ряды. Численные методы. Теория вероятностей : учеб. для вузов / О. В. Мантуров. – М. : Вышш.шк., 1991. – 448 с.
42. Манцеров, М. П. Реактивный панкреатит после эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке / М. П. Манцеров, Е. В. Мороз // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 3. – С. 14-23.
43. Мацкевич, И. П. Сборник задач и упражнений по высшей математике: Теория вероятностей и математическая статистика : учеб. пособие / И. П. Мацкевич, Г. П. Свирид, Г. М. Булдык ; под ред. Г. П. Свирида. – Мн. : Выш.шк., 1996. – 318 с.
44. Минушкин, О. Н. Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский // Рус. мед. журн. 2010. – Т. 18, № 5. – С. 277-282.
45. Нерешенные вопросы лечения холедохолитиаза / С. Г. Шаповальянц, Т. Б. Ардасенков, А. Г. Паньков и др. // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2011. – № 6. – С. 98-102.
46. Неудачи эндоскопических чреспапиллярных вмешательств / А. С. Балалыкин, В. В. Гвоздик, Д. Н. Ульянов и др. // Материалы XI Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии (г. Москва, 18-20 апр. 2007 г.). – М., 2007. – С. 32-34.
47. Новиков, Д. А. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи) / Д. А. Новиков, В. В. Новочадов. – Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2005. – 84 с.

- Нормальная физиология под ред. В.М. Смирнова. - 3-е изд., перераб. и доп. М.: Академия, 2010. - 480 с.
48. Оноприев, А. В. Эндоскопическая ультразвуковая диагностика холедохолитиаза / А. В. Оноприев, А. Н. Катрич, С. А. Габриэль // Кубан. науч. мед. вестн. – 2007. – № 1-2. – С. 129-131.
49. Организация службы малоинвазивной хирургии для оказания помощи больным в условиях многопрофильного стационара / Б. Л. Дуберман, Д. В. Мизгирев, А. В. Тарабукин и др. // Экология человека. – 2009. – № 10. – С. 44-48.
50. Осложнения желчнокаменной болезни и хирургического вмешательства как причины постхолецистэктомического синдрома / В. В. Паршиков, В. Г. Фирсова, В. П. Градусов и др. // Мед. альманах. – 2011. – № 5. – С. 266-269.
51. Осложнения эндоскопической папиллотомии и их морфологическая основа / Б. С. Брискин, П. В. Экторов, А. Г. Карцев, А. Э. Иванов // Анналы хирург. гепатологии. – 2005. – № 1. – С. 91-98.
52. Панцирев, Ю. М. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта / Ю. М. Панцирев, Ю. И. Галлингер. – М: Медицина, 1984. – 192 с. Панкреатит под ред Н.В.Мерзликина, м.-2014.-522 стр.
53. Пути профилактики осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств у больных холедохолитиазом / Ю. М. Стойко, С. В. Иванов, В. Ф. Зубрицкий и др. // Вестн. Нац. медико-хирург. центра им. Н. И. Пирогова. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 29-32.
54. Результаты эндоскопических вмешательств у пациентов с желчнокаменной болезнью, осложнённой механической желтухой / Ф. Г. Назыров, Л. П. Струссский, А. В. Девятов и др. // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 4. – С. 36-41.
55. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей. В 2-х томах / под ред. А. Е. Борисова. – СПб.: Скифия, 2003. – Т. 2. – 560 с.
56. Сатин, А. В. Восстановительные операции на терминальном отделе холедоха / А. В. Сатин // Оценка непосредственных и отдаленных результатов : сб. материалов науч.-практ. конф. врачей. – Тверь, 2002. – С. 126-127.
57. Сборник задач по математике для вузов. Ч. 3. Теория вероятностей и математическая статистика : учеб. пособие для вузов / под ред. А. В. Ефимова. – М. : Наука, 1990. – 428 с.
58. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом: учебное пособие / Т. А. Бокова, Н. И. Урсова, Р. С. Тишенина, А. В. Лебедева; под общ. ред. Г. В. Римарчук. – М.: 4 ТЕ Арт, 2011. – 27 с.
59. Теремов, С. А. Результаты хирургического лечения холедохолитиаза и его осложнений / С. А. Теремов, А. С. Мухин // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 51-58.
60. Токин, А. Д. Лапароскопическая холецистэктомия у больных с острым холециститом / А. Н. Токин, А. А. Чистяков, Л. А. Мамалыгина // Хирургия. – 2008. – № 11. – С. 26-30.
61. Трансдуоденальные эндоскопические вмешательства при билиарной патологии / М. А. Алиев, Р. Т. Меджидов, Р. А. Койчуев, А. И. Гаджакаева // Науч.-мед. вестн. Центр. Черноземья. – 2007. – № 29. – С. 8-11.
62. Ульянов, Д. Н. Эндоскопические транспапиллярные операции на панкреатических протоках / Д. Н. Ульянов // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2010. – № 8. – С. 70-76.
63. Факторы риска постпапиллотомических осложнений / Р. А. Пахомова, В. А. Белобородов, Е. П. Данилина и др. // Сиб. мед. обозрение. – 2008. – Т. 50, № 2. – С. 80-84.
64. Факторы, влияющие на результаты эндоскопических транспапиллярных вмешательств у больных с холедохолитиазом и стенозом большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки / В. И. Малярчук, А. Г. Фёдоров, С. В. Давыдова и др. // Эндоскоп. хирургия. – 2005. – № 2. –

- С. 30-39.
65. Федоров, А. Г. Осложнения эндоскопических транспапиллярных вмешательств и способы их профилактики и лечения : обзор литературы / А. Г. Федоров, С. В. Давыдова, А. Е. Климов // Неотлож. мед. помощь. – 2012. – № 3. – С. 29-35.
66. Ханевич, М. Д. Транспапиллярные методы лечения механической желтухи / М. Д. Ханевич, А. М. Грабовый // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 3. – С. 57-61.
- Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения. М.: Бином, ЛКИ, 2010 - 272 с.
67. Хирургическая тактика лечения холедохолитиаза, осложнённого механической желтухой, у больных с изменённой анатомией билиодуоденальной области / С. Г. Шаповальянц, Т. Б. Ардасенов, Е. Д. Фёдоров и др. // Хирургия. – 2011. – № 10. – С. 35-38.
68. Хирургическое лечение больных с осложненными формами желчнокаменной болезни / Д. А. Абдуллоев, К. М. Курбонов, А. О. Исоеев, Н. М. Даминова // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2007. – № 2. – С. 68-71.
69. Хирургическое лечение злокачественных опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны / Я. Н. Шойхет, Л. Н. Москвитина, Е. Ю. Слухай и др. // Хирургия. – 2002. – № 5. – С. 30-33.
70. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Стандарт проведения / П. Л. Щербаков, А. И. Парфенов, А. А. Ильченко и др. // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2009. – № 3. – С. 150-155.
71. Эндоскопические технологии в лечении заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны / А. Е. Котовский, К. Г. Глебов, Г. А. Уружумцева и др. // Анналы хирург. гепатологии. – 2010. – №1. – С. 9-18.
72. Эндоскопические технологии у больных с наружными желчными свищами / Ф. Г. Назыров, М. М. Акбаров, Р. Р. Саатов и др. // Материалы XI Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии (г. Москва, 18-20 апр. 2007 г.). – М., 2007. – С. 248-249.
73. 25 years of endoscopic sphincterotomy in Erlangen: assessment of the experience in 3498 patients / T. Rabenstein, H. T. Schneider, E. G. Hahn et al. // Endoscopy. – 1998. – Vol. 30, № 9. – P. 195-201.
74. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis / B. J. Elmunzer, A. K. Waljee, G. H. Elta, J. R Taylor // Gut. – 2008. – Vol. 57, № 9. – P. 1262-1267.
75. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of prednisone and allopurinol in the prevention of ERCP-induced pancreatitis / A. Budzynska, T. Marek, A. Nowak et al. // Endoscopy. – 2001. – Vol. 33. – P. 766-772.
76. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis / A. J. Kaffes, M. J. Bourke, S. Ding et al. // Gastrointest. Endosc. – 2006. – Vol. 64. – P. 351-357.
77. A randomized controlled trial of pentoxifylline for the prevention of post-ERCP pancreatitis / D. Kapetanos, G. Kokozidis, D. Christodoulou et al. // Gastrointest. Endosc. – 2007. – Vol. 66, № 3. – P. 513-518.
78. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis / B. J. Elmunzer, J. M. Scheiman, G. A. Lehman et al. // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 1414-1422.
79. Antisecretory vs. antiproteasic drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: the evidence based medicine derived from a meta-analysis study / A. Andriulli, N. Caruso, M. Quitadamo et al. // JOP. – 2003. – Vol. 4. – P. 41-48.
80. Attasaranya, S. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis / S. Attasaranya, E. L. Fogel, G. A. Lehman // Med. Clin. N. Am. – 2008. – Vol. 92, № 4. – P. 925-960.
81. Aziz, A. M. A. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangio-pancreatography / A. M. A. Aziz, G.

- A Lehman. // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, № 19. – P. 2655-2668.
82. Badalov, N. The prevention, recognition and treatment of post-ERCP pancreatitis / N. Badalov, S. Tenner, J. Baillie // JOP. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 88-97.
83. Bai, Y. Meta-analysis: allopurinol in the prevention of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / Y. Bai, J. Gao, W. Zhang // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 28. – P. 557-564.
84. Baillie, J. Sphincter of Oddi Dysfunction / J. Baillie // Current Gastroenterol. Rep. – 2010. – Vol. 12. – P. 130-134.
85. Banks, P. A. Practice guidelines in acute pancreatitis / P. A. Banks, M. L. Freeman // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 2379-2400.
86. Baron, T. H. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones during ERCP: a metaanalysis of randomized, controlled trials / T. H. Baron, G. C. Harewood // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99, № 8. – P. 1455-1460.
87. Bedside scoring system to predict the risk of developing pancreatitis following ERCP / S. Friedland, R. M. Soetikno, J. Vandervoort et al. // Endoscopy. – 2002. – Vol. 34, № 6. – P. 483-488.
88. Beneficial effects of Nacetylcysteine on sodium taurocholate-induced pancreatitis in rats / G. Yagci, H. Gul, A. Simsek et al. // J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 268-276.
89. Botulinum toxin injection after biliary sphincterotomy / A. Gorelick, J. Barnett, W. Chey et al. // Endoscopy. – 2004. – Vol. 36. – P. 170-173.
90. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography – related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials / V. Cennamo, L. Fuccio, R. M. Zagari et al. // Endoscopy. – 2010. – Vol. 42, № 5. – P. 381-388.
91. Can pancreatic duct stenting prevent post-ERCP pancreatitis in patients who undergo pancreatic duct guidewire placement for achieving selective biliary cannulation? A prospective randomized controlled trial / K. Ito, N. Fujita, Y. Noda et al. // J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45, № 11. – P. 1183-1191.
92. Carbon dioxide insufflation for more comfortable endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled, double-blind trial / M. Bretthauer, B. Seip, S. Aasen et al. // Endoscopy. – 2007. – Vol. 39. – P. 58-64.
93. Case volume and outcome of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a nationwide Austrian benchmarking project / C. Kapral, C. Duller, F. Wewalka et al. // Endoscopy. – 2008. – Vol. 40, № 8. – P. 625-630.
94. Chen, B. A meta-analysis for the effect of prophylactic GTN on the incidence of post-ERCP pancreatitis and on the successful rate of cannulation of bile ducts / B. Chen, T. Fan, C.-H. Wang // BMC Gastroenterology. – 2010. – Vol. 10. – P. 85.
95. Classification and management of perforations complicating endoscopic sphincterotomy / T. J. Howard, T. Tan, G. A. Lehman et al. // Surgery. – 1999. – Vol. 126. – P. 658-663.
96. Clinical trial of gabexate in the prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / G. S. Xiong, S. M. Wu, X. W. Zhang, Z. Z. Ge // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2006. – Vol. 39, № 1. – P. 85-90.
97. Clinical usefulness and current problems of pancreatic duct stenting for preventing post-ERCP pancreatitis / Yuji Sakai, Toshio Tsuyuguchi, Osamu Yokosuka // World J. Clin. Cases. – 2014. – Vol. 2 (9). – P. 426-431.
98. Colton, J. B. Quality indicators, including complications, of ERCP in a community setting: a prospective study / J. B. Colton, C. C. Curran // Gastrointest. Endosc. – 2009. – Vol. 70. – P. 457-467.
99. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled trial / P. Katsinelos, K. Fasoulas, G. Paroutoglou et al. // *Endoscopy*. – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 53-59.
100. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study / E. Masci, G. Toti, A. Mariani et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 417-423.
 101. Complications of endoscopic sphincterotomy: can heparin prevent acute pancreatitis after ERCP? / T. Rabenstein, S. Roggenbuck, B. Framke et al. *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55. – P. 476-483.
 102. Complications of endoscopic sphincterotomy: results from a single tertiary referral center / M. Barthet, N. Lesavre, A. Desjeux et al. // *Endoscopy*. – 2002. – Vol. 34. – P. 991-997.
 103. Complications of ERCP / J. S. Mallery, T. H. Baron, J. A. Dominitz et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 57, № 6. – P. 633-638.
 104. Complications of ERCP. ASGE Standards of Practice Committee / M. A. Anderson, L. Fisher, R. Jain et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2012. – Vol. 75, № 3. – P. 467-473.
 105. Complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a comprehensive clinical review / M. L. Silviera, M. J. Seamon, B. Porshinsky et al. // *J. Gastrointestin. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 18, № 1. – P. 73-82.
 106. Cooper, S. T. Incidence, risk factors, and prevention of post-ERCP pancreatitis / S. T. Cooper, A. Slivka // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2007. – Vol. 36. – P. 259-276.
 107. Could nafamostat or gabexate prevent the post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? / Y. H. Kwon, J. Y. Kim, S. J. Lee et al. // *Korean J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 59, № 3. – P. 232-238.
 108. Dai, H. F. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis / H. F. Dai, X. W. Wang, K. Zhao // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2009. – Vol. 8. – P. 11-16.
 109. De Palma, G. D. Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis: results of a controlled prospective study / G. D. De Palma, C. Catanzano // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 982-985.
 110. Death after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: findings at autopsy / S. E. Kerr, M. Kahaleh, R. D. LeGallo, E. B. Stelow // *Hum. Pathol.* – 2010. – Vol. 41. – P. 1138-1144.
 111. Deviere, J. Pancreatic stents / J. Deviere // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 499-510.
 112. Deviere, J. Who should receive antibiotic prophylaxis before ERCP? / J. Deviere // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 5. – P. 594-595.
 113. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / B. Murray, R. Carter, C. Imrie et al. // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124. – P. 1786-1791.
 114. Does prophylactic steroid administration reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis: a randomized prospective multicenter study / S. Sherman, U. Blaut, J. L. Watkins et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 58. – P. 23-29.
 115. Dolay, K. Easy sphincterotomy in patients with Billroth II gastrectomy: a new technique / K. Dolay, A. Soylu // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 19, № 2. – P. 109-113.
 116. Donnellan, F. Prevention of Post-ERCP Pancreatitis [Electronic resource] / F. Donnellan, M. F. Byrne // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2012. – Article ID 796751. – URL : <http://www.hindawi.com/journals/grp/2012/796751/>
 117. Dumonceau, J. M. Biliary endoscopic retrograde cholangiopancreatography / J. M. Dumonceau // *Endoscopy*. – 2010. – Vol. 42. – P. 58-61.
 118. Dumonceau, J. M. How to prevent post-ERCP pancreatitis / J. M. Dumonceau // *Acta Gastroenterol.*

- Belg. – 2011. – Vol. 74, № 4. – P. 543-547.
119. Dumot, J. A. A randomized, double blind study of interleukin 10 for the prevention of ERCP-induced pancreatitis / J. A. Dumot, D. L. Conwell, G. J. Zuccaro et al. // Am. J. Gastroenterology. – 2001. – Vol. 96. – P. 2098-2102.
120. Early changes of serum proinflammatory and anti-inflammatory cytokines after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / C.-C. Chen, S.-S. Wang, R.-H. Lu et al. // Pancreas. – Vol. 26, № 4. – P. 375-380.
121. Early complications of endoscopic sphincterotomy / H. Mukai, H. Fujiwara, T. Fujita, et al. // Digest. Endosc. – 2002. – Vol. 14 (Suppl.). – P. 15-17.
122. Effect of nifedipine on sphincter of Oddi motor activity: studies in healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia / M. Guelrud, S. Mendoza, G. Rossiter et al. // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 95. – P. 1050-1055.
123. Effects of somatostatin in the prevention of pancreatic complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / H. H. Chan, K. H. Lai, C. K. Lin et al. // J. Chinese Med. Assoc. – 2008. – Vol. 71. – P. 605-609.
124. Efficacy and safety of prophylactic pancreatic duct stent (PIT-stent) placement in patients at high risk of post-ERCP pancreatitis / K. Ito, N. Fujita, Y. Noda et al. // Digest. Endosc. – 2007. – Vol. 19. – P. 130-133.
125. Efficacy of postprocedure administration of gabexate mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, controlled, multicenter study / G. Manes, S. Ardizzone, G. Lombardi et al. // Gastrointest. Endosc. – 2007. – Vol. 65, № 7. – P. 982-987.
126. Efficacy of recombinant human interleukin-10 in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in subjects with increased risk / S. Sherman, C. L. Cheng, G. Costamagna et al. // Pancreas. – 2009. – Vol. 38. – P. 267-274.
127. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones / J. A. Disario, M. L. Freeman, D. J. Bjorkman et al. // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127, № 5. – P. 1291-1299.
128. Endoscopic pancreatic duct stents reduce the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients / A. Sofuni, H. Maguchi, T. Mukai et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 9, № 10. – P. 851-858.
129. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus / P. B. Cotton, G. Lehman, J. A. Vennes et al. // Gastrointest. Endosc. – 1991. – Vol. 37. – P. 383-391.
130. Endoscopic sphincterotomy in the treatment of cholangiopancreatic diseases / Z. H. Li, M. Chen, J. K. Liu et al. // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 17. – P. 2678-2680.
131. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile-duct stones / J. H. Heo, D. H. Kang, H. J. Jung et al. // Gastrointest. Endosc. – 2007. – Vol. 66, № 4. – P. 720-726.
132. ERCP-related perforations: risk factors and management / R. Enns, M. A. Eloubeidi, K. Mergener et al. // Endoscopy. – 2002. – Vol. 34. – P. 293-298.
133. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis / J. M. Dumonceau, A. Andriulli, J. Deviere et al. // Endoscopy. – 2010. – Vol. 42, № 6. – P. 503-515.
134. Evaluation of recombinant human platelet activating factor acetylhydrolase (RPAF-AH) for reducing the incidence and severity of post-ERCP acute pancreatitis [abstract] / S. Sherman, G. Lehman, J. E. Geenen et al. // Gastrointest. Endosc. – 2000. – Vol. 51. – P. AB67.
135. Fazel, A. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized

- study / A. Fazel, A. Quadri, M. F. Catalano et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 57. – P. 291-294.
136. Feasibility of endoscopic retrograde cholangiopancreatographyrelated procedures in hemodialysis patients / Y. Hori, I. Naitoh, T. Nakazawa et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 648–652.
137. Foster, E. Pharmacotherapy for the prevention of post-ERCP pancreatitis / E. Foster, J. Leung // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 52-55.
138. Freeman, M. L. Complications of endoscopic sphincterotomy / M. L. Freeman // *Endoscopy*. – 1998. – Vol. 30, № 9. – P. 216-220.
139. Freeman, M. L. Complications of ERCP: prediction, prevention and management / M. L. Freeman // *ERCP* / eds. T. H. Baron, R. Kozarek, D. Carr-Locke. – Philadelphia, 2008. – P. 51-60.
140. Freeman, M. L. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success / M. L. Freeman, C. Overby, Q. Dongfeng // *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 59, № 1. – P. 8-14.
141. Freeman, M. L. Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic cholangiopancreatography pancreatitis / M. L. Freeman // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 1354-1365.
142. Freeman, M. L. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review / M. L. Freeman, N. M. Guda // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – Vol. 59. – P. 845-864.
143. Freeman, M. L. Understanding risk factors and avoiding complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography / M. L. Freeman // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2003. – Vol. 5. – P. 145-153.
144. Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification / Y. K. Cheon, K. B. Cho, J. L. Watkins et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 65. – P. 385-393.
145. Gabexate in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a metaanalysis of randomized controlled trials / M. Zheng, Y. Chen, X. Yang et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 6.
146. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter, placebocontrolled, randomized clinical trial / A. Andriulli, R. Clemente, L. Solmi et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 56. – P. 488-495.
147. Gu, W. J. Antioxidant supplementation for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / W. J. Gu, C. Y. Wei, R. X. Yin // *Nutr. J.* – 2013. – Vol. 12. – P. 23.
148. Guidewire cannulation reduces risk of post-ERCP pancreatitis and facilitates bile duct cannulation / E. L. Artifon, P. Sakai, J. E. Cunha et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 2147-2153.
149. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / J. Cheung, K. K. Tsoi, W. L. Quan et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 70, № 6. – P. 1211-1219.
150. Harewood, G. C. Post-ERCP pancreatitis: is allopurinol the Holy Grail? / G. C. Harewood, M. Topazian // *Gastrointest. Endosc.* – 2005. – Vol. 62. – P. 251-252.
151. High-dose allopurinol for prevention of PEP: a prospective randomized double-blind controlled trial / P. Katsinelos, J. Kountouras, J. Chatzis et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2005. – Vol. 61. – P. 407-415.
152. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies / A. Andriulli, S. Loperfido, G. Napolitano et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1781-1788.
153. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP / R. Sotoundehmanesh, M. Khatibian, S. Kolahdoozan et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 978-983.
154. Interleukin 10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde

cholangiopancreatography / J. Deviere, O. Le Moine, J. L. Van Laethem et al. // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120, № 2. – P. 498-505.

155. Intravenous N-acetylcysteine does not prevent post-ERCP pancreatitis / P. Katsinelos, J. Kountouras, G. Paroutoglou et al. // Gastrointest. Endosc. – 2005. – Vol. 62. – P. 105-111.
156. Intravenous synthetic secretin reduces the incidence of pancreatitis induced by endoscopic retrograde cholangiopancreatography / P. S. Jowell, M. S. Branch, S. H. Fein et al. // Pancreas. – 2011. – Vol. 40, № 4. – P. 533-539.
157. Issues in cholecystectomy and management of duct stones / P. B. Cotton, S. Chung, W. Davis et al. // Amer. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89, № 8. – P. 169-176.
158. Jeurnink, S. M. Predictors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prognostic model for early discharge / S. M. Jeurnink, P. D. Siersema, E. W. Steyerberg // Surg. Endosc. – 2011. – Vol. 25, № 9. – P. 2892-2900.
159. Kahaleh, M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications / M. Kahaleh, M. Freeman // Clin. Endosc. – 2012. – Vol. 45. – P. 305-312.
160. Kaw, M. Serum lipase, C-reactive protein, and interleukin-6 levels in ERCP-induced pancreatitis / M. Kaw, S. Singh // Gastrointest. Endosc. – 2001. – Vol. 54. – P. 435-440.
161. Ko, C. W. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease / C. W. Ko, S. P. Lee // Gastrointest. Endosc. – 2002. – Vol. 56, № 6. – P. 165-169.
162. Korkmaz, H. Incidence, Risk Factors, Recognition and Prevention of Post-ERCP Pancreatitis / H. Korkmaz, T. Temel // Int. J. Mevlana Medical Sciences. – 2013. – N 1. – P. 4-9.
163. Kozarek, R. Biliary ERCP / R. Kozarek // Endoscopy. – 2007. – Vol. 39. – P. 11-16.
164. Kwan, V. ERCP – biliary / V. Kwan // Endoscopy. – 2009. – Vol. 41. – P. 74-78.
165. Lal, D. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography / D. Lal, M. Lane, P. Wong // N. Z. Med. J. – 2003. – Vol. 116. – P. 496.
166. Larkin, C. J. Precut sphincterotomy: indications, pitfalls, and complications / C. J. Larkin, K. Huibregtse // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2001. – Vol. 3. – P. 147-153.
167. Lazaraki, G. Prevention of post ERCP pancreatitis: an overview // Ann. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 27-38.
168. Lee, K. T. The prophylactic effect of somatostatin on post-therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized, multicenter controlled trial / K. T. Lee, D. H. Lee, B. M. Yoo // Pancreas. – 2008. – Vol. 37. – P. 445-448.
169. Lieb, J. G. Early successes and late failures in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography / J. G. Lieb, P. V. Draganov // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 3567-3574.
170. Lin-Lee Wong. Prevention of post-ERCP pancreatitis / Lin-Lee Wong, Her-Hsin Tsai // World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2014. – Vol. 5 (1). – P. 1-10.
171. Long-term follow-up of patients after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis, and risk factors for recurrence / G. Costamagna, A. Tringali, S. K. Shah et al. // Endoscopy. – 2002. – Vol. 34, № 4. – P. 273-279.
172. Low-dose heparin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial / O. Barkay, E. Niv, E. Santo et al. // Surg. Endosc. – 2008. – Vol. 22. – P. 1971-1976.
173. Low-dose heparin in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / S. Li, G. Cao, X. Chen, T. Wu // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 24, № 5. – P. 477-481.

174. Low-molecularweight heparin does not prevent acute post-ERCP pancreatitis / T. Rabenstein, B. Fischer, V. Wiessner et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – Vol. 59. – P. 606-613.
175. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study / S. Loperfido, G. Angelini, G. Benedetti et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 1998. – Vol. 48. – P. 1-10.
176. Matull, W. R. Biochemical markers of acute pancreatitis / W. R. Matull, S. P. Pereira, J. W. O'Donohue // *J. Clin. Path.* – 2006. – Vol. 59. – P. 340-344.
177. Maydeo, A. Balloon sphincteroplasty for removing difficult bile duct stones / A. Maydeo, S. Bhandari // *Endoscopy*. – 2007. – Vol. 39, № 11. – P. 958-961.
178. Mazaki, T. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / T. Mazaki, H. Masuda, T. Takayama // *Endoscopy*. – 2010. – Vol. 42. – P. 842-853.
179. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP / R. Akashi, T. Kiyozumi, T. Tanaka et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55. – P. 50-54.
180. Mergener, K. Complications of endoscopic and radiologic investigation of biliary tract disorders / K. Mergener // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2011. – Vol. 13. – P. 173-181.
181. Meta-analysis of prophylactic allopurinol use in post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / M. Zheng, Y. Chen, J. Bai et al. // *Pancreas*. – 2008. – Vol. 37, № 3. – P. 247-253.
182. Meta-analysis of prophylactic corticosteroid use in post-ERCP pancreatitis / M. Zheng, J. Bai, B. Yuan et al. // *BMC Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 8. – P. 6.
183. Meta-analysis: Nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis / U. C. Bang, C. Nojgaard, P. K. Andersen, P. Matzen // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29, № 10. – P. 1078-1085.
184. Meta-analysis: rectal indomethacin for the prevention of post-ERCP pancreatitis / M. Yaghoobi, S. Rolland, K. A. Waschke et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 38. – P. 995-1001.
185. Mine, T. Is post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis? / T. Mine // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42. – P. 265-266.
186. Minimizing complications in pancreaticobiliary endoscopy / O. Barkay, M. Khashab, M. Al-Haddad, E. L. Fogel // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – Vol. 11. – P. 134-141.
187. More accurate prediction of post-ERCP pancreatitis by 4-h serum lipase levels than amylase levels / T. Nishino, F. Toki, H. Oyama, K. Shiratori // *Digest. Endosc.* – 2008. – Vol. 20. – P. 169-177.
188. Muralidharan, V. Pharmacologic prevention of post-ERCP pancreatitis: is nitroglycerin a sangreal? / V. Muralidharan, P. Jamidar // *Gastrointest. Endosc.* – 2006. – Vol. 64. – P. 358-360.
189. Murray, W. R. Reducing the incidence and severity of post ERCP-pancreatitis / W. R. Murray // *Scand. J. Surg.* – 2005. – Vol. 94. – P. 112-116.
190. Mutignani, M. Therapeutic biliary endoscopy / M. Mutignani, A. Tringali, G. Costamagna // *Endoscopy*. – 2004. – Vol. 36. – P. 147-159.
191. N-acetylcysteine does not prevent postendoscopic retrograde cholangiopancreatography hyperamylasemia and acute pancreatitis / J. Milewski, G. Rydzewska, M. Degowska et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 23. – P. 3751-3755.
192. Nafamostat mesilate for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective, randomized, doubleblind, controlled trial / K. S. Yoo, K. R. Huh, Y. J. Kim et al. // *Pancreas*. – 2011. – Vol. 40, № 2. – P. 181-186.
193. Nafamostat mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis and risk factors for post-ERCP pancreatitis / C. W. Choi, D. H. Kang, G. H. Kim et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 69, № 4. – P. 11-18.
194. Nguyen-Tang, T. ERCP topics / T. Nguyen-Tang, J. M. Dumonceau // *Endoscopy*. – 2008. – Vol. 40. – P. 855-861.

195. Nifedipine for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective, double-blind randomized study / F. Prat, J. Amaris, B. Ducot et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 56. – P. 202-208.
196. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis / X. Ding, M. Chen, S. Huang et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2012. – Vol. 76, № 6. – P. 1152-1159.
197. Oral allopurinol does not prevent the frequency or the severity of post-ERCP pancreatitis / P. Mosler, S. Sherman, J. Marks et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2005. – Vol. 62. – P. 245-250.
198. Oral allopurinol to prevent hyperamylasemia and acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / H. Martinez-Torres, X. Rodriguez-Lomeli, C. Davalos-Cobian et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 13. – P. 1600-1606.
199. Pancreatic duct stents in the prophylaxis of pancreatic damage after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic analysis of benefits and associated risks / A. Andriulli, R. Forlano, G. Napolitano et al. // *Digestion.* – 2007. – Vol. 75. – P. 156-163.
200. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review / A. Choudhary, M. L. Bechtold, M. Arif et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2011. – Vol. 73, № 2. – P. 275-282.
201. Pancreatic-stent placement for prevention of post-ERCP pancreatitis: a costeffectiveness analysis / A. Das, P. Singh, M. V. Sivak, A. Chak // *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 65. – P. 960-968.
202. Pande, H. Pharmacological prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / H. Pande, P. J. Thuluvath // *Drugs.* – 2003. – Vol. 63, № 17. – P. 1799-1812.
203. Parsi, M. A. NSAIDs for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Ready for prime time? / M. A. Parsi // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 30. – P. 3936-3937.
204. Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / T. Glomsaker, G. Hoff, J. T. Kvaløy et al. // *Br. J. Surg.* – 2013. – Vol. 100. – P. 373-380.
205. Pezzilli, R. NSAIDs and acute pancreatitis: a systematic review / R. Pezzilli, A. M. Morselli-Labate, R. Corinaldesi // *Pharmaceuticals.* – 2010. – Vol. 3. – P. 558-571.
206. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis / A. Andriulli, G. Leandro, G. Niro et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2000. – Vol. 51. – P. 1-7.
207. Placement of prophylactic pancreatic stents to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: A meta-analysis / Qing-Qing Shi, Xiao-Yi Ning, Ling-Ling Zhan et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (22). – P. 7040-7048.
208. Post-endoscopic retrograde cholangio-pancreatography pancreatitis: Is time for a new preventive approach? / S. Tammaro, R. Caruso, F. Pallone, G. Monteleone // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 34. – P. 4635-4638.
209. Post-ERCP pancreatitis / S. Arata, T. Takada, K. Hirata et al. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 70-78.
210. Post-ERCP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis / H. Messman, W. Vogt, A. Holstege et al. // *Gut.* – 1997. – Vol. 40. – P. 80-85.
211. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics / S. Räty, J. Sand, M. Pulkkinen et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2001. – Vol. 5. – P. 339-345.
212. Preoperative endoscopic sphincterotomy in the treatment of patients with cholecystocholedocholithiasis / L. R. Mo, K. K. Chang, C. H. Wang et al. // *HPB Surgery.* – 2002. – Vol. 9, №2. – P. 191-195.
213. Pretreatment with allopurinol diminishes pancreatography-induced pancreatitis in a canine model /

- J. M. Marks, B. J. Dunkin, B. L. Shillingstad et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 1998. – Vol. 48, № 2. – P. 180-183.
214. Pretreatment with methylprednisolone to prevent ERCP-induced pancreatitis: a randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial / J. A. Dumot, D. L. Conwell, J. B. O'Connor et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 61-65.
215. Preventive effects of ulinastatin on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: a prospective, randomized, placebo-controlled trial / J. W. Yoo, J. K. Ryu, S. H. Lee et al. // *Pancreas.* – 2008. – Vol. 37, № 4. – P. 366-370.
216. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis / A. Andriulli, G. Leandro, T. Federici et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 65, № 4. – P. 624-632.
217. Prophylactic antibiotic treatment in therapeutic or complicated diagnostic ERCP: results of a randomized controlled clinical study / C. Niederau, U. Pohlmann, H. Lubke, L. Thomas // *Gastrointest. Endosc.* – 1994. – Vol. 40. – P. 533-537.
218. Prophylactic effect of glyceryl trinitrate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial / J.-Y. Hao, D.-F. Wu, Y.-Z. Wang et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 366-368.
219. Prophylactic octreotide administration does not prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Bai, J. Gao, D. W. Zou, Z. S. Li // *Pancreas.* – 2008. – Vol. 37. – P. 241-246.
220. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis / T. Mazaki, K. Mado, H. Masuda et al. // *J. Gastroenterol.* – 2013. – 24 Apr. Epub ahead of print [PMID: 23612857 DOI: 10.1007/s00535-013-0806-1]
221. Prophylaxis of ERCP-related pancreatitis: a randomized, controlled trial of somatostatin and gabexate mesylate / A. Andriulli, L. Solmi, S. Loperfido et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 2, № 8. – P. 713-718.
222. Prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by an endoscopic pancreatic spontaneous dislodgement stent / A. Sofuni, H. Maguchi, T. Itoi et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5, № 11. – P. 1339-1346.
223. Prospective randomized pilot trial of selective biliary cannulation using pancreatic guide-wire placement / S. Maeda, H. Hayashi, O. Hosokawa et al. // *Endoscopy.* – 2003. – Vol. 35, № 9. – P. 721-724.
224. Randomized controlled trial of pancreatic stenting to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / Y. Kawaguchi, M. Ogawa, F. Omata et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 14. – P. 1635-1641.
225. Randomized trial comparing the tip of the hydrophilic guide wire for successful deep cannulation of the common bile duct / S. Michopoulos, G. Stamatis, G. Manthos et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2005. – Vol. 65. – P. A B213.
226. Relationship between post-ERCP pancreatitis and the change of serum amylase level after the procedure / K. Ito, N. Fujita, Y. Noda et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 28. – P. 3855-3860.
227. Ringold, D. A. Complications of therapeutic endoscopy: a review of the incidence, risk factors, prevention, and endoscopic management / D. A. Ringold, S. Jonnalagadda // *Tech. Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. 90-103.
228. Risk factors for complication following ERCP: results of a large scale: prospective multicenter study / E. J. Williams, S. Taylor, P. Fairclough et al. // *Endoscopy.* – 2007. – Vol. 39. – P. 793-801.

229. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years / P. B. Cotton, D. A. Garrow, J. Gallagher, J. Romagnuolo // Gastrointest. Endosc. – 2009. – Vol. 70, № 1. – P. 80-88.
230. Risk factors for complications after performance of ERCP / J. Vandervoort, R. M. Soetikno, T. C. Tham et al. // Gastrointest. Endosc. – 2002. – Vol. 56. – P. 652-656.
231. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study / P. Wang, Z. S. Li, F. Liu et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 31-40.
232. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis / E. Masci, A. Mariani, S. Curioni, P. A. Testoni // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35, № 10. – P. 830-834.
233. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study / P. A. Testoni, A. Giussani, C. Vailati et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105. – P. 1753-1761.
234. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high risk patients who have undergone prophylactic pancreatic duct stenting: a multicenter retrospective study / K. Ito, N. Fujita, A. Kanno et al. // Intern. Med. – 2011. – Vol. 50. – P. 2927-2932.
235. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study / C. L. Cheng, S. Sherman, J. L. Watkins et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 139-147.
236. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study / M. L. Freeman, J. A. DiSario, D. B. Nelson et al. // Gastrointest. Endosc. – 2001. – Vol. 54. – P. 425-434.
237. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years / Jian-Jun Chen, Xi-Mo Wang, L. Xing-Qiang et al. // Eur. J. Medical Research. – 2014. – Vol. 19. – P. 26.
238. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / M. Khoshbaten, H. Khorram, L. Madad et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 23. – P. 11-16.
239. Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metanalysis / S. George, A. A. Kulkarni, G. Stevens et al. // Dig. Dis. Sci. – 2004. – Vol. 49, № 3. – P. 503-508.
240. Role of ulinastatin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: the Emperor's new clothes or Aladdin's magic lamp? / S. Chen, H. Shi, X. Zou, H. Luo // Pancreas. – 2010. – Vol. 39, № 8. – P. 1231-1237.
241. Sand, J. Prospective randomized trial of the effect of nifedipine on pancreatic irritation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / J. Sand, I. Nordback // Digestion. – 1993. – Vol. 54. – P. 105-111.
242. Saritas, U Prevention of post-ERCP pancreatitis / U. Saritas, Y. Ustundag, T. H. Baron // Turk. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 22, № 5. – P. 449-463.
243. Seitz, U. Biliary stent clogging solved by nanotechnology? In vitro study of inorganic-organic sol-gel coatings for teflon stents / U. Seitz, A. Block, A. C. Schaefer et al. // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133, № 1. – P. 65-71.
244. Selective sphincteroplasty of the papilla in cases at risk due to atypical anatomy / F. Mugica, G. Urdapilleta, A. Castiella et al. // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, № 22. – P. 3106-3111.
245. Singh, P. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A metaanalysis of controlled trials / P. Singh, A. Das, G. Isenberg et al. // Gastrointest. Endosc. – 2004. – Vol. 60. – P. 544-550.
246. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / D. Rudin, A. Kiss, R. V. Wetz, V. M. Sottile // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22. – P. 977-983.

247. Sphincter of Oddi dysfunction: pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone / E. L. Fogel, D. Eversman, P. Jamidar et al. // *Endoscopy*. – 2002. – Vol. 34. – P. 280-285.
248. Sudhindran, S. Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis / S. Sudhindran, E. Bromwich, P. R. Edwards // *Br. J. Surg.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1178-1182.
249. Sultan, S. What are the predictors of post-ERCP pancreatitis, and how useful are they? / S. Sultan, J. Baillie // *JOP*. – 2002. – Vol. 3, № 6. – P. 188-194.
250. Temporary pancreatic stent to prevent post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a preliminary, single-center, randomized controlled trial / T. Tsuchiya, T. Itoi, A. Sofuni et al. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2007. – Vol. 14. – P. 302-307.
251. The effect of lidocaine sprayed on the major duodenal papilla on the frequency of post-ERCP pancreatitis / J. J. Schwartz, R. J. Lew, N. A. Ahmad et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – Vol. 59. – P. 179-184.
252. The endoscopist is the major risk factor for complications of endoscopic sphincterotomy: final results of a prospective study / T. Rabenstein, S. Roggenbuck, B. Framke et al. // *Endoscopy*. – 2000. – Vol. 32 (Suppl. 1). – P. 12.
253. The safety and utility of prophylactic pancreatic duct stents in the prevention of post-ERCP pancreatitis: an analysis of practice in a single UK tertiary referral center / P. T. Kennedy, E. Russo, N. Kumar et al. // *Surg. Endosc.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1923-1928.
254. The SAGES Manual: Fundamentals of Laparoscopy, Thoracoscopy, and GI Endoscopy / ed. C. E. H. Scott-Conner. – 2nd ed. – N.Y., 2006. – Ch. 65. Complications of ERCP. – P. 685-692.
255. The use of gabexate mesylate and ulinastatin for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / Y. W. Yoo, S.-W. Cha, A. Kim et al. // *Gut Liver*. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 256-261.
256. Therapeutic Endoscopy. Color Atlas of Operative Techniques for the Gastrointestinal Tract / N. Soehendra, K. F. Binmoeller, H. Seifert et al. – 2nd ed., rev. and up. – N. Y.: Georg Thieme Verlag, 2005. – 218 p.
257. Thomas, P. R. Prediction of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography by the 4-h post procedure amylase level / P. R. Thomas, S. Sengupta // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 923-926.
258. Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized double-blind trial / M. Moreto, M. Zaballa, I. Casado et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 57. – P. 1-7.
259. Tsujino, T. Antiproteases in preventing post-ERCP acute pancreatitis / T. Tsujino, T. Kawabe, M. Omata // *JOP*. – 2007. – Vol. 8, suppl. 4. – P. 509-517.
260. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post ERCP pancreatitis / K. Thomopoulos, N. Pagoni, K. Vagenas et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2006. – Vol. 64, № 5. – P. 726-731.
261. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial / T. Tsujino, Y. Komatsu, H. Isayama et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3, № 4. – P. 376-383.
262. Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis / G. R. Weiner, J. E. Geenen, W. J. Hogan, M. F. Catalano // *Gastrointest. Endosc.* – 1995. – Vol. 42. – P. 579-583.
263. Vitte, R. L. Evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures performed in general hospitals in France / R. L. Vitte, J. J. Morfoisse // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2007. – Vol. 31. – P.

740–749.

264. Wagh, M. S. Indomethacin for post-ERCP pancreatitis prophylaxis: another attempt at the Holy Grail / M. S. Wagh, S. Sherman // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 984-986.
265. Weinberg, B. M. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones [Electronic Resource] / B. M. Weinberg, W. Shindy, S. Lo // Cochrane Dat. Syst. Rev. – 2006. – Vol. 4. – CD004890.
266. Woods, K. E. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography associated pancreatitis: a 15-year review / K. E. Woods, F. F. Willingham // World J. Gastrointest. Endosc. – 2010. – Vol. 2. – P. 165-178.
267. Yang, D. Indomethacin for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prophylaxis: is it the magic bullet? / D. Yang, P. V. Draganov // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 31. – P. 4082-4085.
268. Zhang, Y. Meta-analysis: octreotide prevents post-ERCP pancreatitis, but only at sufficient doses / Y. Zhang, Q.-B. Chen // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29. – P. 1155-1164.